



CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

CHU Amiens Picardie Site Sud

1 rond-point du professeur Christian Cabrol

80054 AMIENS CEDEX 1

Tél: 03 22 08 70 96 03 22 08 70 92

Fax: 03 22 08 70 95 pharmacovigilance@chuamiens.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 et une fiche de déclaration sont disponibles sur notre site web :

http://www.chu-

amiens.fr/professionnels/prof essionnels-de-sante/centreregional-de-

pharmacovigilance-amiens

Reflets de la littérature : https://www.zotero.org/vigip harmamiens/items

Sommaire

1- INFOS	DE L'A	NSM,	DE	L'EMA,	DE	LA	FDA	ET	DE
L'INDUSTRI	E PHAI	RMACE	EUTI	QUE					

2

A- Plus de nouveaux traitements par fluindione (Préviscan®)

B- Les AVK : contre-indication réaffirmée au cours de la grossesse

C- Rappel de médicaments à base de valsartan

D- Rappel de lots d'irbésartan

E- Communication de l'EMA et de l'ANSM sur les risques tératogènes et de troubles psychiatriques des rétinoïdes

F- Arrêt de commercialisation d'un médicament anti-poux, Prioderm ®

G-Iopidine ® collyre ne doit plus être utilisé chez la femme enceinte

H- Modifications des conditions de prescription et délivrance du collyre Mydriaticum® (tropicamide) pour limiter le risque d'une utilisation détournée par les toxicomanes

I- Contre-indication d'Aubagio® (tériflunomide) chez la femme enceinte. Rappel de ce risque par l'ANSM

J- Recommandation par l'HAS et l'INCa de la recherche par méthode phénotypique d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase avant tout traitement par 5-FU et capécitabine

2- ERREURS MÉDICAMENTEUSES « EN VILLE » : DES ACTIONS PROGRAMMÉES PAR L'ANSM ET LE COLLÈGE DE LA MÉDECINE GÉNÉRALE

6

3- LA 16ème JOURNEE RÉGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

7

4- Journée Régionale consacrée au signalement des événements indésirables graves associés aux soins et à la culture positive de l'erreur. ARS

10

5- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

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).

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

A- Plus de nouveaux traitements par fluindione (Préviscan®)

L'ANSM vient de diffuser une lettre aux professionnels de santé faisant état **d'un arrêt des initiations de nouveaux traitements par cet anti-vitamine K** lié à l'existence d'un risque immuno-allergique nettement plus fréquent qu'avec les autres AVK coumariniques (warfarine, Coumadine®, acénocoumarol, Sintrom® et Minisintrom®).

Ce risque est surtout marqué au cours des six premiers mois (néphrites tubulo-interstitielles isolées ou associées à des signes d'hypersensibilité ou atteintes glomérulaires par vascularite, DRESS syndromes, PEAG et d'autres toxidermies pouvant être sévères et de nombreux cas de neutropénies immuno-allergies et d'atteintes hépatiques). Ces effets indésirables immuno-allergiques sont rares mais peuvent être sévères. Il n'a pas été rapporté de cas de réactions croisées fluindione – AVK coumarinique.

A partir du 1^{er} décembre, **les indications du Préviscan®** sont donc modifiées. Elles sont maintenant **limitées seulement** au renouvellement d'un traitement équilibré par fluindione pour les indications suivantes :

- cardiopathies emboligènes en particulier FA, ainsi que flutter et tachycardie atriale, prothèses valvulaires mécaniques et certaines valvulopathies mitrales,
- prévention des complications thromboemboliques après infarctus du myocarde compliqué (thrombus mural, dysfonction VG sévère, dyskinésie emboligène sévère en relais d'un traitement initial par héparine).
- traitement des TVP et embolies pulmonaires et prévention de leurs récidives.

Il est demandé, de plus, pour les patients traités depuis moins de 6 mois :

- S'ils sont équilibrés (INR dans la zone thérapeutique) de poursuivre le traitement en informant le patient des risques de réactions immuno-allergiques et en leur demandant de venir consulter en cas d'apparition de symptômes (effets indésirables cutanés, gêne respiratoire, fièvre...)

- S'ils ne sont pas encore équilibrés, passage à un autre AVK ou à un autre type d'anticoagulant selon l'indication.

Cette restriction majeure dans les utilisations du Préviscan® concerne un grand nombre de patients (actuellement 82 % des patients sous AVK le sont sous fluindione, contre 13% sous warfarine et 5 % sous acénocoumarol), alors que dans tous les autres pays, la warfarine est de très loin l'AVK le plus utilisé

ANSM : https://ansm.sante.fr Lettre aux professionnels de santé 1^{er} octobre 2018 : traitement par AVK : nouvelles informations.

ANSM: https://ansm.sante.fr Questions/réponses pour les professionnels de santé. Quoi de neuf concernant les antivitamines K.

B- Les AVK: contre-indication réaffirmée au cours de la grossesse

Dans les documents diffusés par l'ANSM à propos des restrictions d'utilisation de la fluindione, il est par ailleurs fait état de la contre-indication réaffirmée de l'utilisation des AVK au cours de la grossesse du fait du accru d'avortements spontanés, d'hémorragies fœtales et/ou néonatales et d'un risque tératogène. Reste une exception (qui devrait correspondre à une utilisation extrêmement limitée à quelques très rares cas) l'utilisation chez les femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires mécaniques et pour lesquelles le risque de thrombose est jugé élevé sous héparine, ceci après discussion collégiale.

Il est donc rappelé que les femmes en âge de procréer traitées par AVK doivent utiliser une contraception efficace et qu'en cas de grossesse ou de souhait de grossesse, une alternative thérapeutique soit envisagée.

C- Rappel de médicaments à base de valsartan

Après le rappel de nombreux lots de valsartan, début juillet 2018, après mise en évidence d'une impureté (appelée NDMA, N-nitroso diéthylamine), une nouvelle impureté (NDEA, N-nitroso éthylamine) a été détectée du fait du suivi analytique instauré depuis juillet. De ce fait, 400 lots possiblement concernés sont rappelés concernant 60 % du marché français, d'où le risque majeur de ruptures de stock. Sont rappelés les mesures à prendre déjà envisagées en juillet (Cf VigipharmAmiens – juillet-août 2018).

Communiqué ANSM. Nouveau rappel de médicaments à base de Valsartan : informations pour les patients et les professionnels de santé – Point d'information – 29 novembre 2018.

D- Rappel de lots d'irbésartan

Celui-ci est organisé depuis le 10 janvier 2019 après la mise en evidence d'une présence de NDEA du fait de la recherche de cette impureté potentiellement cancérogène (à l'origine du retrait de nombreux lots de valsartan) dans les sartans dont le processus de fabrication est similaire à celui du valsartan. Les lots retirés concernent pour l'instant irbésartan/hydrochlorothiazide Arrow.

ANSM. Rappel de lots de médicaments à base d'irbésartan. Point d'information 11/01/2019.

E- Communication de l'EMA et de l'ANSM sur les risques tératogènes et de troubles psychiatriques des rétinoïdes

L'ANSM a diffusé une lettre aux professionels de santé pour les informer d'un renforcement des informations :

- sur les risques de tératogénicité
 - o **avec les rétinoïdes oraux** qui doivent être utilisés conformé-

- ment au programme de prévention des grossesses chez les femmes en âge de procréer en utilisant les documents éducationnels actualisés
- o **ainsi qu'avec les rétinoïdes to- piques** également contreindiqués chez les femmes enceintes ou qui planifient une grossesse (voir lettre ANSM du
 25/10/2018 évoquée dans VigipharmAmiens de novembre
 2018).
- sur les risques de troubles psychiatriques qui peuvent être observés avec les rétinoïdes oraux (dépression, aggravation de dépression, anxiété, troubles de l'humeur) pour lesquels il faut savoir évoquer le rôle de ces médicaments (information des patients et de leur famille). Une prudence s'impose plus particulièrement en cas d'antécédents de dépression. Les rétinoïdes sont disponibles sous formes orale et topique (crème, gel) et sont utilisés pour traiter diverses formes d'acné, l'eczéma chronique sévère des mains ne répondant pas aux traitements dermocorticoïdes puissants, formes sévères de psoriasis et les troubles sévères de kératinisation. La trétinoïne orale est également indiquée dans la leucémie aiguë promyélocytaire. Le bexarotène est, quant à lui, utilisé dans le traitement des manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes au stade avancé.

Les différents rétinoïdes sur le marché

		T
acitrétine	Soriatane	gélules
adapalène	Différine®	gel et crème
	Epiduo®	gel
	Adapalène Teva®	gel et crème
	Adapalène Zentiva®	gel et crème
alitréti-	Panretin®	gel
noïne	Toctino®	capsules molles
		(vo)
bexarotène	Targrétin®	Capsule molle (vo)
isotréti-	RoAccutane gel®	gel,
noïne	Acnétrait®	capsules molles
		(vo)
	Contracné®	capsules molles
		(vo)
	Curacné®	capsules molles
		(vo)
	Procuta®	capsules molles
		(vo)

Zorac®	gel
Effederm® Ketrel® Retacnyl® Zanea® Erylik® Vesanoïd®	gel crème et lotion crème crème gel gel capsules molles
	Effederm® Ketrel® Retacnyl® Zanea® Erylik®

ANSM. Lettre aux professionnels de santé, Rétinoïdes : mise à jour des informations sur la tératogénicité et les troubles psychiatriques. 27/12/2018.

F- Arrêt de commercialisation d'un médicament anti-poux, Prioderm®

Prioderm® était un médicament anti-poux (pédiculoses du cuir chevelu) autorisé en France depuis 1982 et disponible en automédication. Ce médicament, le seul encore disponible en France à base de malathion, a été inscrit à l'occasion d'une réévaluation de son AMM, à compter du 6/12/2018 dans la liste I à prescription obligatoire, avec de nouvelles contre-indications et précautions d'emploi en particulier chez l'enfant chez qui des convulsions après applications ont été rapportées (contre-indication avant 2 ans). Ces mesures sont justifiées par le risque, rare mais potentiellement grave, d'effets indésirables en particulier neurologiques avec cet insecticide organophosphoré. Les laboratoires Mylan qui le commercialisaient ont de ce fait annoncé l'arrêt de sa commercialisation. Prioderm® ne sera plus disponible après écoulement des stocks (et avec respect des mesures de sécurité qui viennent d'être annoncées).

G- Iopidine ® collyre ne doit plus être utilisé chez la femme enceinte

Iopidine® (apraclonidine) est un collyre indiqué dans sa forme à 1 % dans les élévations post-chirurgicales de la pression intraoculaire et dans celle à 0,5 %, comme antiglaucomateux. Il n'existait auparavant aucune mention concernant la grossesse dans le RCP de ce médicament.

Laboratoire Novartis. Modifications concernant l'utilisation de la spécialité Iopidine® (sur le site de l'ANSM) Novembre 2018.

H- Modifications des conditions de prescription et délivrance du collyre Mydriaticum® (tropicamide) pour limiter le risque d'une utilisation détournée par les toxicomanes

Ces modifications sont effectives à compter du 1er janvier 2019. La spécialité Mydriaticum 0,5 % collyre en flacon de 10 ml ne peut plus être dispensée aux patients. Son utilisation est maintenant réservée aux spécialistes en ophtalmologie pour un usage professionnel. Par contre, la prescription et la délivrance de la forme unidose (2 mg/0,4 ml) est inchangée (prescription médicale obligatoire (liste I) et délivrance possible aux patients). Il est rappelé que les indications du Mydriaticum®, qui est un agent atropinique, est l'obtention d'une mydriase à visée diagnostique (pour réalisation d'un fond d'œil) et à visée thérapeutique (en particulier en pré-opératoire et avant photocoagulation).

Les raisons de ces modifications sont liées au détournement constaté au niveau européen depuis plusieurs années et signalé en 2013 à l'Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies. Un suivi national d'addictovigilance existe en France depuis 2016 à la suite de signaux dans différentes régions de France et issus, pour les premiers, de pharmacies tou-Un rapport du CEIP d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance) a été présenté à ce sujet à l'automne 2018. Les citations d'ordonnances suspectes mentionnant du tropicamide ont augmenté en 2017 (90 contre 82 en 2016, et 54 sur la période 2014 - 2015). Ces ordonnances représentant 6,9 % des signalements d'ordonnance falsifiées en 2017. Le tropicamide se situe en 7e position des médicaments faisant l'objet de détournements.

Les effets recherchés par l'injection intraveineuse du collyre sont des sensations d'euphorie, de bien-être, d'hallucinations visuelles et le remplacement des effets de l'héroïne.

L'administration répétée et à doses croissantes favorise la survenue de complications atropiniques sévères périphériques (rétention urinaire, ileus paralytique, tachycardie...) et neurologiques centrales (troubles du comportement, somnolence, convulsions pseudodémences...).

ANSM, Mydriaticum® 0,5 %, flacon de 10 ml (tropicamide): restriction des conditions de prescription et de délivrance au 1er janvier 2019 - lettre aux professionnels de santé, 7 janvier 2019.

I- Contre-indication d'Aubagio® (tériflunomide) chez la femme enceinte. Rappel de ce risque par l'ANSM

Dans un point d'information daté du 15/01/19, l'ANSM rappelle le risque embryotoxique tératogène qui est bien démontré chez l'animal à des doses proches de ce qu'elles sont chez l'humain. Ce rappel est justifié par l'identification de 47 cas de femmes exposées à ce médicament pendant leur grossesse avec une procédure dite d'élimination accélérée non réalisée (ou de manière incorrecte).

Il est rappelé que les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant <u>et après</u> un traitement par tériflunomide tant que la concentration de ce dernier reste supérieure à 0,02 mg/l. En cas de désir de grossesse ou de survenue non planifiée de grossesse, le traitement doit être arrêté et une procédure d'élimination (avec cholestyramine ou charbon actif) doit être réalisée de façon à réduire le plus rapidement possible les concentrations circulantes de tériflunomide. En l'absence d'une telle procédure, le tériflunomide peut persister de 8 mois à 2 ans dans l'organisme.

ANSM. AUBAGIO (tériflunomide): rappel de la contre-indication pendant la grossesse. Point d'information 15/01/2019.

J- Recommandation par l'HAS et l'INCa de la recherche par méthode phénotypique d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase avant tout traitement par 5-FU et capécitabine

Nous avions abordé l'intérêt de cette recherche après le point d'information de l'ANSM (voir VigipharmAmiens de février 2018). La valeur prédictive des tests génotypiques (recherche de variants génétiques associés à une diminution de l'activité enzymatique) et des tests phénotypiques (analyse de l'activité enzymatique) pour dépister un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) a été analysé. Il est ressorti de cette évaluation qu'un des tests phénotypiques devait être recommandé, celui consistant à doser l'uracilémie (l'uracile est une substance présente dans l'organisme qui est naturellement dégradé par la DPD). Ce test ressort en effet comme étant le meilleur prédictif du risque toxique. Un niveau d'uracilémie a été déterminé au dessus duquel il faut contre-indiquer un traitement par 5-FU ou son précurseur utilisable par voie orale, la capécitabine, et un intervalle de concentrations justifiant une adaptation de doses. Il est indiqué qu'en l'absence d'alternative thérapeutique, le recours aux fluoropyrimidines alors que le test le contreindiquerait ne peut être envisagé qu'à dose extrêmement réduite ou sous surveillance très étroite.

HAS, INCa 18 décembre 2018. Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines.

https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2892234/fr/des-recommandations-pour-prevenir-certaines-toxicites-severes-des-chimiotherapies-par-fluoropyrimidines

2- ERREURS MÉDICAMENTEUSES « EN VILLE » : DES ACTIONS PROGRAMMÉES PAR L'ANSM ET LE COLLÈGE DE LA MÉDECINE GÉNÉRALE

L'ANSM et le Collège de la Médecine Générale (CMG) ont organisé le 28 novembre 2018 une journée consacrée aux Erreurs médicamenteuses en ville.

De 2013 à 2017, 12 136 déclarations d'erreurs médicamenteuses ont été notifiées à l'ANSM, 60 % de celles-ci ont entraîné un effet indésirable, dont la moitié d'entre eux sont considérés comme graves.

De plus, les deux tiers des signalements d'erreurs concernaient des populations plus à risque (enfants et surtout personnes âgées) dont la moitié étaient graves.

Le but de la journée d'échanges organisée à l'ANSM était de « sensibiliser à la problématique des erreurs médicamenteuses et d'encourager le partage d'expérience en donnant la parole aux médecins généralistes et à l'ensemble des acteurs de ville (pharmaciens, infirmiers et patients) », ont indiqué l'ANSM et le CMG dans un communiqué.

« La prévention des erreurs médicamenteuses fait partie intégrante de la lutte contre la iatrogénie médicamenteuse et constitue un enjeu de santé publique ».

Au cours de cette journée, il est bien ressorti la nécessité d'un partage des informations et d'une démarche concertée avec sensibilisation de chacun des acteurs de la chaîne. Il est apparu capital d'intégrer le patient dans cette démarche pour faciliter son adhésion au traitement, le respect des modalités de celui-ci, l'observance thérapeutique... comme le médecin et le pharmacien en particulier dans le contrôle des prescriptions pour celles-ci peut générer des erreurs..., dans la spécification claire de la durée du traitement (date d'arrêt confirmation et justification d'une modification apportée au traitement. Par ailleurs, a été évoqué le risque d'erreurs liées à l'utilisation d'outils informatiques mal adaptés...).

Le plan d'action commun porte sur les points suivants :

- volonté d'intégrer la thématique « gestion des erreurs médicamenteuses dans la formation initiale puis continue des médecins, pharmaciens, infirmiers.... »
- aide méthodologique aux équipes qui s'engagent dans une démarche d'identification des erreurs médicamenteuses
- développement de documents d'information ou d'actions de communication pour une meilleure sensibilisation des médecins généralistes, pharmaciens, infirmiers et du grand public
- renforcement de l'accompagnement du patient à sa sortie de l'hôpital via notamment l'utilisation systématique d'une fiche de conciliation permettant d'apporter des informations nécessaires pour le suivi du traitement (déprescription, changement de dosage au cours de l'hospitalisation,...)
- valorisation de l'usage du dossier pharmaceutique permettant le partage de l'historique des prescriptions et de délivrance nécessaire à un bon suivi du patient

L'organisation d'une session sur les erreurs médicamenteuses lors du prochain congrès du CMG qui se déroulera du 4 au 6 avril 2019 au Palais des Congrès de Paris.

L'organisation, à l'automne 2019, d'une journée sur le thème de la surconsommation des médicaments et de la dé-prescription. Un axe à développer pour diminuer les erreurs est en effet de réduire la consommation des médicaments.

ANSM, Erreurs médicamenteuses : un plan d'actions commun du CMG et de l'ANSM – Communiqué 19/12/2018.

3- LA 16ème JOURNEE RÉGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

La 16^{ème} journée régionale de pharmacovigilance organisée par le CRPV d'Amiens le 18 octobre 2018 avait pour thème central l'interaction peau-médicaments.

Les présentations ont commencé par le rappel par le Dr Youssef BENNIS des facteurs conditionnant le **passage transcutané des médicaments**, la peau jouant physiologiquement un rôle de barrière protégeant l'organisme des aggressions extérieures (physiques ou chimiques) et prévenant les fuites hydriques. La fonction barrière de la peau est plus particulièrement assurée par la couche cornée faite de kératinocytes empilés dans une matrice extracellulaire riche en lipides, ce qui lui confère un caractère hydrophobe.

Le passage transcutané va être facilité si le poids moléculaire est faible, si la molécule est lipophile et non ionisée, si elle est associée à des agents facilitant ce passage (agents émollients, humectants voire kérotolytiques). Ce passage varie d'un patient à l'autre selon l'âge (plus faible chez les patients âgés), l'ethnie (plus faible si peau noire), la pathologie (passage majoré si desquamation du fait d'une altération de la couche cornée), l'existence d'une dilatation de la microcirculation cutanée (chaleur, vasodilatateurs...). Le passage transcutané est également facilité par une occlusion (pansement recouvrant la zone concernée par la durée et la surface d'application). Pour certaines substances (ex dermocorticoïdes) le passage est saturable avec possible constitution d'un « réservoir » à l'origine d'une prolongation des effets. La zone d'application intervient également. Ainsi, par rapport à la face antérieure de l'avant bras, le flux transcutané par exemple de l'hydrocortisone est 7 fois plus faible au niveau de la plante des pieds mais 6 fois plus élevé au niveau du front, 13 fois plus élevé au niveau des joues et 40 fois plus élevé au niveau des paupières ou du scrotum. La pilosité peut favoriser le passage des molécules hydrophiles et réduire celui des molécules lipophiles.

L'exemple des dermocorticoïdes a ensuite fait l'objet d'une présentation spécifique par le Docteur Benjamin BATTEUX. Les effets

indésirables de ces médicaments peuvent être locaux et généraux.

Les effets locaux sont d'abord l'atrophie cutanée et ses conséquences: purpura, ecchymoses cutanées, ulcérations, retard de cicatrisation. L'atrophie cutanée, très fréquente et réversible après l'arrêt du traitement, peut être associée à des télangiectasies, des vergetures... Au niveau du visage, les corticoïdes peuvent être responsables d'acné, de rosacée, de dermatites péri-orales. Les effets indésirables cutanés peuvent être liés au développement d'infections locales (dont tinea incogniti, aggravation de différentes infections,...) d'hypo ou d'hyper-pigmentation, les corticoïdes interférants avec la synthèse de mélanine, d'hypertrichose, d'eczémas de contact. Les dermocorticoïdes peuvent être également responsables, tout comme pour la corticothérapie générale d'effets indésirables systémiques, ceci plus particulièrement chez l'enfant.

Les docteurs Valérie GRAS et Julien MORAGNY ont ensuite fait une présentation sur les recommandations de bon usage des dispositifs transdermiques (patchs), dispositifs qui permettent le passage à travers la peau du médicament pour obtenir un effet systémique (120 spécialités environ).

Les patchs doivent être appliqués sur des zones de peau, glabres, propres, sèches en évitant les plis et en changeant la zone concernée d'une application à une autre en ne coupant pas les patchs avec résersoir (l'éviter avec les dispositifs matriciels), en respectant les intervalles libres qui peuvent être prévus entre les applications, en sachant qu'un patch, lorsque son retrait est prévu, peut contenir encore une quantité non négligeable de principe actif (ex fentanyl)... L'ANSM a diffusé des documents d'aide pour le bon usage des patchs avec des outils d'aide au suivi de ces traitements avec des recommandations pratiques (ex : que faire si le patch se décolle ou tombe ou de prendre une douche ou un bain...). Par ailleurs, des moyens ont été mis en place par certains fabriquants pour limiter les risques d'erreurs (ex : couleurs différentes des patchs de Durogésic® selon la dose).

Notre invitée, le Docteur Bénédicte LEBRUN-VIGNES, directrice du Centre de Pharmacovigilance Paris Pitié-Salpétrière, référence nationale dans le domaine de la dermato-pharmacovigilance, a présenté ensuite les principaux tableaux cliniques de toxidermie médicamenteuse.

Tout d'abord, les effets cutanés sont les effets indésirables médicamenteux les plus fréquemment rapportés (> ¼ des notifications spontanées en pharmacovigilance, 1 % des consultations, 5 % des hospitalisations en dermatologie).

Il s'agit pour 30 % d'exanthème maculopapuleux, pour 8 % d'érythème pigmenté fixe, ensuite pour moins de 1 % de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) de DRESS (réactions cutanés avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques), de syndromes de Lyell.

La plupart des médicaments peuvent induire un **érythème maculopapuleux** (risque > 3 % pour allopurinol, aminopénicillines, céphalosporines, anti-épileptiques et sulfamides antibactériens). Le risque est majoré au cours de certaines infections virales (à EBV en particulier). L'évolution est favorable dans les 1-2 semaines après l'arrêt du médicament en cause (anti-H1 si prurit).

Les syndromes de Stevens Johnson et de Lyell Nécrolyse **Epidermique** (NET, Toxique) se présentent tout à fait différemment. Ce sont des toxidermies bulleuses qui, d'une part sont très rares et d'autre part, sont graves avec mortalité de 23 % à 6 semaines. de 34 % à un an. Ces syndromes correspondent à des décollements bulleux cutanéomuqueux par apoptose kératinocytaire (< 10 % de surface décollée ou décollable dans les syndromes de Stevens Johnson, > 30 % dans les syndromes de Lyell avec des formes intermidaires («syndromes de chevauchement»). Le délai d'apparition après prise du médicament imputable varie entre 5 et 28 jours. Cliniquement, le tableau est inauguré par l'apparition d'un syndrome grippal puis d'érosions mu-

queuses et d'une éruption cutanée en pseudo couche avec une évolution purpurique puis bulleuse avec décollements cutanés (et signe de Nikolski), atteintes muqueuses érosives en particulier trachéo-bronchiques et/ou digestives, parfois insuffisance rénale, atteinte hématologique, cytolyse hépatique... et souvent des complications infectieuses. Des séquelles sont fréquentes avec altération de la qualité de vie, troubles cutanés, zones d'hypo- ou d'hyperpigmentation, cicatrices dvstrophiques, prurit, troubles muqueux... Un certain nombre de médicaments sont plus à risque d'induire ces syndromes: sulfamides antibactériens, allopurinol, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, lamotrigine AINS de la famille des oxicams, névirapine (Viramune®), sertraline (Zoloft®), pantoprazole, tramadol...

Les **érythèmes polymorphes** sont dans 80 % d'origine infectieuse et dans 20 % d'origine médicamenteuse.

Des atteintes cutanées sévères peuvent être observées dans les syndromes d'hypersensibilité de type **DRESS**, celles-ci pouvant ou non être présentes dans cette atteinte multiviscérale.

Urticaires et angiœdèmes d'origine médicamenteuse peuvent être immuno-allergiques mais seulement dans environ 5 % des cas (rôle d'IgE, ex pénicillines). Ils sont plus souvent liés à un mécanisme pharmacologique (pseudo-allergiques) par libération d'histamine (ex morphiniques), accumulation de bradykinine (IEC, sartans, gliptines) ou par blocage de synthèse des prostaglandines et accumulation de leucotriènes (AINS).

Les **PEAG** (pustuloses exanthématiques aiguës généralisées) sont des éruptions pustuleuses fébriles apparaissant dans un délai de 24 à 72 h après prise du médicament inducteur (ce qui traduit a priori une sensibilisation antérieure) parfois plus. Le pronostic vital peut être engagé. Les pustules qui reposent sur des nappes érythémateuses surtout au niveau du visage et des grands plis. L'évolution est le plus souvent favorable en 1 à 2 semaines avec desquamation superficielle. Les principaux médicaments en cause sont la pristinamycine, l'ampicilline, les quinolones,

l'hydroxychloroquine, les sulfamides antibactériens, la terbinafine, le diltiazem. Des étiologies non médicamenteuses sont possibles (infectieuses, alimentaires, piqûre d'araignée).

Ont ensuite été évoqués :

- le SDRIFE (Symetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema) par sensibilisation systémique et son équivalent le syndrome babouin par sensibilisation topique. De nombreux médicaments impliqués: bêta-lactamines, produits de contraste iodés, cétuximab, allopurinol...
- les érythèmes pigmentés fixes qui sont rares en occident et fréquents en Asie, Afrique.
- Les **accidents de photosensibilité** médicamenteuse (photo-toxicité, photoallergie)...

Les **dermatoses bulleuses auto-immunes** ont fait l'objet d'une présentation du Dr Jean Philippe ARNAULT

Parmi celles-ci, les **pemphigoïdes** sont d'incidence croissante avec l'âge et doivent faire rechercher la responsabilité de médicaments introduits depuis moins de 6 mois avec l'exemple des médicaments anti diabétiques de nouvelle génération que sont les inhibiteurs de dipeptidyl peptidase-IV (gliptines) et en particulier la vildagliptine (Galvus®, Eucréas®), ce que nous avions évoqué dans le VigipharmAmiens de février 2018.

Les **dermatoses bulleuses à IgA linéaire** sont chez l'adulte d'origine médicamenteuse dans environ 40 % des cas (vancomycine, pénicillines, IEC, AINS...) tout en sachant que des facteurs favorisants sont souvent associés (infections, hémopathies, néoplasies...).

Les **pemphigus** sont de survenue relativement rare et peuvent être liés à la prise de certains médicaments (D pénicillamine, captopril...).

Enfin, les **érythèmes pigmentés fixes** peuvent être également d'origine médicamenteuse (déjà évoqués page 8).

Le Docteur Guillaume CHABY a ensuite présenté **l'étude qu'il a menée avec l'équipe**

EpidermE à Créteil sur l'évitabilité des toxidermies sévères (syndromes de Stevens Johnson et de Lyell et DRESS) dont les résultats ont été détaillés dans le VigipharmAmiens de février 2018. Une part notable des cas de toxidermies sévères (un quart des cas) correspond à des prescriptions a priori non justifiées et donc évitables, c'est le cas de l'allopurinol (utilisé pour des hyperuricémies asymptomatiques) du cotrimoxazole (Bactrim®...) utilisé en première intention dans le traitement d'infection urinaire non compliquée ou en traitement probabiliste d'une cystite. D'autres cas évitables correspondent à l'utilisation de médicaments pour lesquels un antécédent allergique est connu.

Par ailleurs, il importe de notifier les cas ce qui n'est fait par exemple que dans 30 à 70 % pour les toxidermies sévères (syndromes de Lyell et Stevens Johnson) comme rapporté plus récemment par le Dr Guillaume CHABY au Congrés de la Société Française de Dermatologie en décembre dernier.

Le Docteur Mélanie PERQUIN a présenté la place des tests cutanés dans la prise en charge des patients ayant présenté des manifestations cliniques amenant à suspecter une allergie médicamenteuse. L'intérêt du bilan allergologique est de confirmer le rôle du médicament qui pourrra être identifié comme réellement impliqué (et d'éliminer des mécanismes toxiques non allergiques) et de proposer des alternatives. Cette approche s'impose plus particulièrement pour les médicaments qui peuvent être indispensables (pénicillines, curares, chimiothérapie...) et pour les médicaments fréquemment prescrits (ex paracétamol, AINS).

Les tests cutanés à lecture immédiate (pricktests et intradermoréactions) s'imposent en cas de mécanisme IgE-dépendant, avec une chronologie immédiate et une symptomatologie anaphylactique. Ils sont à réaliser en milieu spécialisé associé à un secteur de soins intensifs. Leur positivité signifie une contreindication définitive du médicament. L'interprétation des tests négatifs est plus délicate.

Les tests cutanés à lecture retardée (patchtests et intradermoréactions) ont une sensibilité inférieure à 70 % mais sont très spécifiques.

Les tests biologiques ont une place plus limitée (tryptase, histamine et surtout identification d'IgE anti-médicaments)

A ensuite été développée la place des tests cutanés pour différentes classes de médicaments: antibiotiques (β-lactamines, céphalosporines de 3ème génération, quinolones, macrolides), aspirine et AINS, paracétamol (en fait réactions rarement allergiques et souvent peu sévères), produits de contraste iodés (attention, l'allergie à l'iode n'existe pas et par ailleurs 20 % des réactions aux produits de contraste utilisés en radiologie sont de réelles allergies), médicaments possiblement impliqués dans des réactions per et post-

opératoires (1 sur 1250 à 13 000 anesthésies générales sont associées à des réactions d'hypersensibilité avec une place prépondérante pour les curares, puis le latex, les antibiotiques) le plus souvent sous la forme de réactions d'hypersensibilité immédiate.

A ensuite été abordée la place des tests cutanés aux chimiothérapies antitumorales (sels de platin, taxanes) aux héparines...

Les présentations sont disponibles à l'adresse : http://www.chu-amiens.fr/professionnels-pharmacovigilance-pharmacovigilance/

4- Journée Régionale consacrée au signalement des événements indésirables graves associés aux soins et à la culture positive de l'erreur. ARS

Le CRPV d'Amiens vous invite en tant que membre du Réseau Régional de Vigilances et d'Appui (RRéVA) à cet événement qui aura lieu le mardi 12 mars 2019 à Lille Grand Palais.

Vous trouverez le programme de cette journée en pièce jointe. Vous pouvez dès à présent vous inscrire en cliquant sur le lien suivant : http://www.partenairears.fr/~partenain/limes urvey/index.php?sid=52574&lang=fr

5- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ARIPIPRAZOLE (Abilify®)

Incontinence urinaire -

Urologie

Survenant lors des accès de fou rire chez une enfant de 11 ans traitée pour troubles obsessionnels compulsifs. Constatée à plusieurs reprises après 2 jours de traitement. Disparition des phénomènes d'incontinence survenus dans ces conditions

après arrêt du traitement. Akaltun İ et al. A case of an 11-year-old girl diagnosed with OCD developing giggle incontinence following addition of aripiprazole to treatment. Psychiatry and Clinical Psychopharmacology. 3 juill 2018;28(3):343-345. DOI:10.1080/24750573.2017.1413724

CABERGOLINE (Dostinex®)

Valvulopathie - Cardiovasculaire

Chez une patiente traitée pour hyperprolactinémie diagnostiquée à l'âge de 22 ans (aménorrhée, galactorrhée, taux élevés de prolactine, adénome objectivé au scanner). Traitée d'abord par bromocriptine, mais en raison d'une réponse thérapeutique jugée insuffisante (et après une approche micro

chirurgicale), instauration en 1997 d'un traitement par cabergoline 2 mg/semaine, dose majorée ensuite à 6-7 mg/semaine. Echec d'une approche associant radiothérapie et chirurgie stéréotaxique, poursuite d'un traitement à doses élevées jusqu'en 2012, date à laquelle l'imagerie met en évidence une réduction nette de la partie résiduelle de l'adénome, ce qui permet alors de réduire la posologie de cabergoline jusqu'à 0,5 mg/semaine. Le suivi échocardiographique met en évidence une insuffisance aortique en 2016 (légère à modérée) avec apparition à l'auscultation d'un souffle. Les valves sont épaissies. Cas de valvulopathie sous cabergoline utilisée à de fortes doses prises pendant un temps très prolongé. Caputo C et al. The Third Case of Cabergoline-Associated Valvulopathy: The Value of Routine Cardiovascular Examination for Screening. Journal of the Endocrine Society. 1 août 2018;2(8):965 -969. DOI:10.1210/js.2018-00139

COTRIMOXAZOLE (sulfaméthoxazole - triméthoprime, Bactrim®..)
Nécrolyse épidermique
toxique - Dermatologie
Chez une enfant de 18 mois
traitée pour infection uri-

naire. Hospitalisée en urgence pour éruption bulleuse diffuse avec fièvre et ensuite décollement de larges lambeaux de peau. Prise en charge en réanimation avec début d'amélioration au bout de 3 jours. Evolution ensuite favorable.

Harris V et al. An 18-monthold girl with a severe blistering rash. Medicine Today. oct 2018;19(10):56-57.

COTRIMOXAZOLE (sulfométhoxazole - triméthoprime, Bactrim®..) Lithiase urinaire - Urologie Chez un patient de 66 ans traité par cet antibiotique dans les suites d'une prostatectomie. Lors du retrait de la sonde vésicale au bout d'une quinzaine de jour, mise en évidence d'un calcul (4 x 1 x 1 mm) de couleur beige. L'analyse spectrale de celui-ci indique qu'il était surtout constitué d'un métabolite de sulfaméthoxazole, le N4-

acétylsulfaméthoxazole. Vanderhyl D et al. A not so unusual complication? A case of urinary calculs formation caused by sulfamethoxazole-trimethoprim therapy. clinical Chemistry. 2018;64 (suppl 1)(S 43 abstr. A 129).

CYCLOPHOSPHAMIDE (Endoxan®) Hyponatrémie - Métabo-

lisme

Par sécrétion d'hormone antidiurétique (SIADH) dans le cadre d'un traitement d'une patiente de 76 ans par perfusions i.v. pour une vascularite nécrosante systémique. Dans les suites d'une nouvelle administration, vomissements et crises convulsives. Mise en évidence d'une hyponatrémie avec hyperosmolarité urinaire (426 mOsm/kg) et natriurèse à 129 mEq/l. Pas d'anomalie de filtration glomérulaire. Quelques autres cas rapportés dans la littérature. Kiyokawa T et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) in a patient with microscopic polyangiitis following lowdose intravenous cyclophosphamide: a possible pathogenic link with disease activity. Modern Rheumatology Case Reports. 3 juill 2018;2(2):177 -180. DOI:10.1080/24725625.201 7.1414913

FÉBUXOSTAT (Adénuric®)

Lithiase urinaire - Urologie Chez un patient âgé de 67 ans en chimiothérapie pour leucémie lymphocytaire. Au 4ème jour de traitement par ce médicament hypouricémiant inhibiteur de xanthineoxydase, mise en évidence dans les urines de cristaux gris brun. En analyse spectrophotométrique, il est montré que ceux-ci étaient constitués à 98 % de xanthine.

Omokawa A et al. Urine

Xanthine Crystals in Tumor

Lysis Syndrome. Urology.

oct 2018;120:e9-e10.

DOI:10.1016/j.urology.2018
.07.009

HYDROXYCHLOROQUI NE (Plaquénil®)

Pustulose exanthématique aiguë généralisée - Dermatologie

Rapportée chez une patiente de 56 ans dans le cadre d'un traitement pour syndrome de Sjögren. Apparition au bout d'une quinzaine de jours de traitement d'une éruption d'extension progressive avec fièvre et dysesthésies. Progression des lésions malgré corticothérapie et arrêt de l'hydroxychloroquine. Aspect d'érythrodermie avec pustules et érosions cutanées de la face, des bras, des jambes, de l'abdomen, oedème des extrémités. Hyperleucocytose. Diagnostic de PEAG à la biopsie. Evolution favorable sous immunosuppression par ciclosporine. Castner NB et al. Cyclosporine for corticosteroidrefractory acute generalized exanthematous pustulosis due to hydroxychloroquine. Dermatologic Therapy. sept 2018;31(5):e12660. DOI:10.1111/dth.12660

IBUPROFENE (Advil*, Brufen*, Nurofen®...) Atteinte hépatique - Hépato-gastro-entérologie Avec syndrome de disparition des voies biliaires (« vanishing bile duct syndrome ») avec cholestase et hyperlipémie. Atteinte s'étant manifestée cliniquement par un ictère survenu au bout de 30 j de traitement intermittent pour dysménorrhée chez une femme d'une quarantaine d'années. Sensation de fatigue, urines foncées. Mise en évidence en IRM de calculs vésiculaires. L'imagerie met par ailleurs en évidence une rate légèrement augmentée de volume ainsi que des anomalies de la structure hépatique sous la forme de petites lésions localisées. A la biopsie, petites zones de nécrose avec aspect granulomateux. Infiltration de cellules interstitielles et hyperplasie du tissu fibreux. Bilan immunologique et recherche d'auto-anticorps négative. Augmentation marquée du cholestérol total et des triglycérides à côté de l'augmentation des transaminases et de l'hyperbilirubinémie. Persistance prolongée de ces anomalies malgré l'arrêt du traitement par ibuprofène. Xie W et al. Vanishing bile duct syndrome with hyperlipidemia after ibuprofen therapy in an adult patient: a case report. BMC Gastroenterology. déc 2018;18(1):142. DOI:10.1186/s12876-018-0869-9

TICAGRELOR (Brilique®)

Dyspnée - Pneumologie Associée à une respiration de type Cheyne-Stokes chez un patient âgé de 65 ans. Survenue dans les heures suivant l'initiation du traitement par ticagrélor associé à l'aspirine après chirurgie de revascularisation coronaire d'une dyspnée qui a continué à se manifester ensuite sous ce traitement, puis apparition d'épisodes d'apnée pendant le sommeil associés à des épisodes de dyspnée pendant la journée surtout liés à l'effort. EEG de sommeil réalisé au bout de 2 mois, confirmation d'un syndrome d'apnée du sommeil. Remplacement du ticagrélor par le clopidogrel avec amélioration dans les 3 jours de la dyspnée. EEG de sommeil réalisé 8 jours après l'arrêt du ticagrélor redevenu quasi normal. 2ème cas rapporté d'apnée du sommeil induit par le ticagrélor. La dyspnée par elle-même est par contre un effet indésirable du ticagrélor déjà reconnu dans les essais cliniques puis confirmé par des données pharmacoépidémiologiques. Rôle possible de l'inhibition des

récepteurs P2Y12 pouvant être responsable d'une stimulation de fibres vagales non myélinisées de type C au niveau bronchique.

Lamberts V et al. Dyspnea or Cheyne—Stokes respiration associated with Ticagrelor?

Sleep Medicine. mars
2018;43:4-6.

DOI:10.1016/j.sleep.2017.0
9.033

VigipharmAmiens





CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

CHU Amiens Picardie Site Sud 1 rond-point du professeur Christian Cabrol 80054 AMIENS CEDEX 1

Tél: 03 22 08 70 96 03 22 08 70 92 **Fax**: 03 22 08 70 95 pharmacovigilance@chuamiens.fr

Rédacteur en chef

Pr. M. Andréjak

Ont également participé à ce numéro :

K. Masmoudi

B. Batteux

Y. Bennis

C Gilliot

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 et une fiche de déclaration sont disponibles sur notre site web : http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens

Reflets de la littérature : https://www.zotero.org/vigip harmamiens/items

Contenu

I – INFORMATIONS	DE L'ANSM	DE L'EMA	DE LA	FDA	ET	DE
I'INDUSTRIE PHARMA	CELITIOLIE					

_

A- Fenspiride (Pneumorel®): suspension d'AMM pour risque d'arythmie cardiaque.....

B- Troubles de la fonction sexuelle et troubles psychiatriques du finastéride (Propécia®, Chibro-Proscar®, génériques) rappel......

C- Risque accru de méningiome lors des traitements par chlormadinone (Lutéran®) et nomégestrol (Lutényl®) ?.....

D- Carbimazole (NéoMercazole®) et thiamazole (Thyrozol®). Informations sur un risque de pancréatites aiguës et recommandations de contraception.....

E- Le Smecta® et la Diosmectite Mylan® ne doivent plus être utilisés chez l'enfant de moins de 2 ans et la femme enceinte allaitante.....

F- Rappel de la recommandation de ne pas utiliser le modafinil (Modiodal® et génériques) au cours de la grossesse......

II - AUGMENTATION DE L'UTILISATION DES ANTALGIQUES OPIOÏDES EN FRANCE (ET DE LEURS EFFETS INDESIRABLES)

5

III – DE PLUS EN PLUS DE NEPHROPATHIES AIGUES PAR CRISTALLURIE RAPPORTES SOUS AMOXICILLINE INTRAVEINEUSE

6

IV – HYPERTENSION ARTERIELLE. RISQUE MAJORE SOUS INHIBITEURS DE RECAPTURE DE SEROTONINE (IRS)

7

V- 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).

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

I – INFORMATIONS DE L'ANSM DE L'EMA DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A- Fenspiride (Pneumorel®): suspension d'AMM pour risque d'arythmie cardiaque

Cette suspension d'AMM fait suite à de nouvelles études non cliniques de sécurité concernant cette molécule et est applicable depuis la date du 8 février 2019.

Ce médicament disponible en France depuis 1973 était indiqué dans le traitement symptomatique de la toux et de l'expectoration au cours des bronchopneumopathies bénignes. Disponible seulement sur prescription médicale? ne faisait pas l'objet de remboursement (service médical rendu jugé insuffisant par l'HAS en 2000, décision confirmée en 2006).

Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés au niveau international dont 3 cas associés à une torsade de pointes. Des études expérimentales ont de ce fait été demandées aux laboratoires Servier afin d'évaluer le risque arythmogène de ce médicament. Celui-ci a été confirmé (étude du blocage du canal hERG et études sur cœur isolé de cobaye) avec démonstration d'un potentiel d'allongement de l'intervalle QT.

Il est indiqué que du fait de l'existence d'alternatives thérapeutiques et du caractère non indispensable de ce médicament, il fait l'objet d'un retrait d'AMM, avec arrêt des prescriptions, les patients étant invités à arrêter leurs traitements et les rapporter en pharmacie pour destruction. Le médicament était disponible dans 32 autres pays européens et l'Agence Européenne du Médicament (EMA) doit prochainement statuer à ce sujet.

ANSM. Fenspiride (Pneumorel® 80 mg comprimé et Pneumorel® 0.2 % sirop) suspension des autorisations de mise sur le marché le 8 février 2019 lettre aux professionnels de santé. Février 2019.

B- Troubles de la fonction sexuelle et troubles psychiatriques du finastéride (Propécia®, Chibro-Proscar®, génériques) rappel

Le finastéride (à la dose de 1 mg pour Propécia® et génériques pour l'alopécie androgénétique et à celle de 5 mg pour Chibro-Proscar® pour les symptômes associés à l'hypertrophie bénigne de prostate) est un inhibiteur spécifique de la 5 α réductase qui permet la formation à partir de la testostérone de dihydrostérone (DHT) impliquée dans la croissance pilaire et dans le développement prostatique. Ces médicaments n'ont des indications que chez l'homme et sont contre-indiqués chez la femme.

Ces médicaments peuvent être responsables :

- d'effets indésirables psychiatriques, anxiété, humeur dépressive, dépression voire idées suicidaires.
- d'effets indésirables d'ordre sexuel: dysfonction érectile, troubles d'éjaculation, diminution de libido (troubles qui peuvent parfois persister après l'arrêt du médicament).

Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets indésirables et de la conduite à tenir en cas de signes évocateurs. Il est indiqué qu'en cas de survenue de symptômes psychiatriques lors de la prise de finastéride 1 mg, le patient doit arrêter son traitement puis consulter son médecin, qu'en cas de ces mêmes troubles sous finastéride 5 mg, il doit consulter rapidement son médecin. Il en est de même en cas de survenue de troubles sexuels. Par ailleurs, le rapport bénéficerisque doit être discuté avec le patient avant prescription pour alopécie androgénétique. Un document d'information destiné aux patients devrait être bientôt disponible.

ANSM Finastéride: rappel sur les risques de troubles psychiatriques et de la fonction sexuelle - Point d'information, 1^{er} février 2019 et Lettre aux professionnels de santé (sur le site de l'ANSM, février 2019).

C- Risque accru de méningiome lors des traitements par chlormadinone (Lutéran®) et nomégestrol (Lutényl®) ?

Ce risque bien établi pour l'acétate de cyprotérone (Androcur®) (voir VigipharmAmiens de sept-oct 2018) pourrait aussi exister avec ces autres dérivés de la progestérone. Des cas de méningiomes ont en effet été rapportés ave ces médicaments. Il n'est actuellement possible seulement pas d'affirmer que ce risque est plus important que celui observé dans la population géné-Une enquête pharmacoépidémiologique va être mise en place pour répondre à cette question.

Dans l'attente des résultats de cette enquête (et de ceux de l'enquête de pharmacovigilance en cours), l'ANSM recommande aux professionnels de santé:

- de ne pas prescrire d'acétate de chlormadinone ou d'acétate de nomégestrol en cas d'existence ou d'antécédent de méningiome : dans ces situations, Lutéran®, Lutényl® et leurs génériques sont contreindiqués,
- d'arrêter immédiatement et définitivement le traitement si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente qui utilise ces médicaments, la conduite à tenir devant être discutée avec un neurochirurgien,
- d'informer les patientes de l'existence du risque de méningiome,
- d'évaluer ou réévaluer la balance bénéfice/risque pour chaque patiente, en tenant compte du risque de méningiome,
- de vérifier auprès des patientes l'absence d'antécédent de méningiome ou de méningiome en évolution connu,
- de prescrire ces médicaments dans le respect des indications autorisées par l'AMM
- de prescrire ces traitements aux doses les plus faibles possibles et

sur une durée la plus courte possible.

ANSM Lutéran (acétate de chlormadinone) et Lutényl (acétate de nomégestrol) et leurs génériques : des cas de méningiome rapportés – Point d'information et lettre aux professionnels de santé. 7 février 2019.

D- Carbimazole (NéoMercazole®) et thiamazole (Thyrozol®). Informations sur un risque de pancréatites aiguës et recommandations de contraception

Des cas de pancréatites aiguës survenues sous ces médicaments avec récidives lors de la reprise de ceux-ci ont été rapportés avec parfois mise en jeu du pronostic vital. Il est donc indiqué qu'en cas de survenue d'une pancréatite aiguë avec ces antithyroïdiens, le traitement doit être interrompu et ne doit pas être ré-instauré.

Ces données issues de la pharmacovigilance vont être intégrées dans le RCP des médicaments à base de carbimazole et de son métabolite, le thiamazole (aussi appelé méthimazole).

De nouvelles données issues d'études épidémiologiques et de cas rapportés confirment par ailleurs que le carbimazole ou le thiamazole sont susceptibles de provoquer des malformations congénitales en cas d'administration pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre et à doses élevées.

Ce risque malformatif était déjà mentionné dans les RCP de ces médicaments.

Les malformations congénitales rapportées après exposition in utero au carbimazole/thiamazole sont les suivantes :

 aplasie cutanée congénitale, malformations crânio-faciales, anomalies au niveau de la paroi abdominale et du système gastro-intestinal et communication intraventriculaire.

De ce fait, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant un traitement par carbimazole ou par thiamazole. L'utilisation de carbimazole ou de thiamazole pendant la grossesse doit être réservée aux situations pour lesquelles un traitement définitif (thyroïdectomie, traitement par iode radioactif) de la maladie sous-jacente n'était pas adapté avant la grossesse et en cas d'apparition ou de réapparition de la maladie au cours de la grossesse, ceci à la plus petite dose efficace possible et avec une surveillance étroite.

ANSM Spécialités pharmaceutiques contenant du carbimazole ou du thiamazole (synonyme: methimazole): risque de pancréatite aiguë/recommandation, 5 février 2019.

E- Le Smecta® et la Diosmectite Mylan® ne doivent plus être utilisés chez l'enfant de moins de 2 ans et la femme enceinte allaitante.

La diosmectite (Smecta® et ses génériques), médicament de prescription ou d'automédication, indiqué dans le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë, est un médicament à base d'argile extraite du sol qui peut contenir de faibles quantités de métaux lourds (en particulier le plomb).

L'ANSM a demandé aux laboratoires qui commercialisent la diosmectite de s'assurer de l'absence de risque de passage de plomb dans la circulation des patients traités. Les laboratoires Ipsen (qui commercialisent Smecta®) ont fourni des résultats rassurants chez des adultes traités pendant 5 semaines.

Ce risque ne peut cependant pas être exclu chez des enfants en particulier de moins de 2 ans. Il est donc recommandé de ne pas utiliser chez eux les 2 spécialités qui jusqu'à maintenant pouvaient être utilisées pour cette tranche d'âge (Smecta® et Diosmectite Mylan®).

L'utilisation de diosmectite n'est par ailleurs pas recommandée chez la femme enceinte et allaitante. Les spécialités à base d'argile utilisables chez l'adulte sont outre Smecta®, et Diosmectite Mylan®, Smectalia®, Actapulgite®, Gastropulgite®, Neutrose®, Gastropax®, Rennieliquo®). ANSM. Médicaments à base d'argile dans le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë chez l'enfant. Point d'information 28.02 2019.

F- Rappel de la recommandation de ne pas utiliser le modafinil (Modiodal® et génériques) au cours de la grossesse.

Les données sur des risques pouvant être liés à la prise de modafinil au cours de la grossesse sont encore très limitées avec des informations rassurantes mais portant sur des effectifs limités. Les résultats d'une étude observationnelle réalisée aux USA ont amené le Comité pour l'Evaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) à mettre en place une réévaluation du risque potentiel pour le fœtus d'une exposition à ce médicament.

Dans l'attente des résultats de cette évaluation, l'ASNM rappelle que ce médicament dont l'indication est la somnolence diurne excessive associée à une narcolepsie avec ou sans cataplexie et dont la prescription initiale est réservée aux spécialistes en neurologie et aux praticiens de centres de sommeil, fait déjà l'objet dans son RCP d'une non recommandation d'utilisation chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer sans contraception efficace. A noter également que l'efficacité des oestroprogestatifs est réduite du fait l'induction enzymatique par le modafinil, ce qui justifie soit un autre mode de contraception, soit l'association à la pilule d'un autre mode de contraception.

ANSM Rappel du bon usage du modafinil en cas de grossesse – Point d'information 26 février 2019

II - AUGMENTATION DE L'UTILISATION DES ANTALGIQUES OPIOÏDES EN FRANCE (ET DE LEURS EFFETS INDESIRABLES)

L'ANSM vient de rendre public un rapport faisant état de l'évolution de la consommation de ces médicaments et des risques pouvant en résulter. Ceux-ci doivent être pris en considération même s'ils ont des conséquences nettement moins inquiétantes que dans certains pays comme l'Australie et les Etats-Unis (où 115 américains meurent chaque jour d'un surdosage en opioïdes avec des conditions de prescriptions, délivrance, prise en charge moins strictes qu'en France).

Il est rappelé que la consommation en hausse des antalgiques opioïdes est le témoin d'une prise en charge de la douleur utilisant plus fréquemment ces antalgiques. En 2017, l'antalgique opioïde le plus consommé en France était le tramadol (+ 68 % entre 2006 et 2017 dont le report des prescriptions de dextropropoxyphène suite à son retrait de marché; puis la codéine et la poudre d'opium dans le cadre d'association au paracétamol.

Entre 2006 et 2017, c'est en fait surtout la consommation des opioïdes forts qui a le plus augmenté (+ 15 % de patients ayant eu au moins une prescription dans l'année), d'abord la morphine sous ses différentes formes injectables ou orale (d'action brève ou prolongée), puis l'oxycodone (Oxynorm®, Oxycontin®,...) actuellement presque aussi consommé que la morphine, suivi du fentanyl transdermique ou transmuqueux...

Les risques liés à l'utilisation des antalgiques opioïdes doivent être connus et sur-

veillés. Il s'agit d'abord de l'installation d'une dépendance avec parfois le détournement par rapport à l'indication initiale. Le nombre des hospitalisations pour des problèmes liés à l'utilisation d'opioïdes a augmenté de 167 % de 2000 à 2017 selon une évaluation menée sur les données du PMSI. Les décès liés à la consommation d'opioïdes ont augmenté de 146 % entre 2000 et 2015. Parmi ceux-ci, le nombre de décès par surdosage non intentionnel d'opioïdes a triplé pendant la même période. Le tramadol et la morphine sont les deux substances les plus souvent impliquées dans ces décès par surdosage non intentionnel.

Il est ressorti de cette évaluation la nécessité de :

- renforcer la formation des professionnels de santé sur la prescription et la délivrance de ces médicaments,
- améliorer les parcours de soins concernant la prise en charge (globale) de la douleur,
- prendre en compte le risque de mésusage, abus et dépendances
- réévaluer régulièrement ces traitements en favorisant les échanges interdisciplinaires...

ANSM. Antalgiques opioïdes: l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France Point d'information 20/02/2019.

ANSM Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. Rapport 27/02/2019.

III – DE PLUS EN PLUS DE NEPHROPATHIES AIGUES PAR CRISTALLURIE RAPPORTES SOUS AMOXICILLINE INTRAVEINEUSE

Comme rappelé dans le VigipharmAmiens de mars 2018, l'amoxicilline fait partie des médicaments pouvant être responsable de cristalluries.

Il s'agit d'un médicament de plus en plus largement prescrit seul (Clamoxyl®,...) ou en association avec l'acide clavulanique (Augmentin®...).

La cristallurie est un effet indésirable se manifestant par une hématurie macroscopique avec oligo-anurie et augmentation de la créatinémie. Elle correspond à la précipitation de cristaux d'amoxicilline dans les tubules rénaux (d'où tubulopathie aiguë) ou dans les voies urinaires (lithiase).

Il s'agit d'un effet indésirable de l'amoxicilline a priori beaucoup plus rare que d'autres réactions comme celles liées à un phénomène d'hypersensibilité. Cet effet indésirable paraît cependant de plus en plus souvent observé (multiplié par 10 chez les patients sous amoxicilline IV à fortes doses entre 2004 et 2014 sans changement évident dans les conditions d'utilisation selon une étude de suivi de cohorte publié en 2016) (1).

Une étude a été menée récemment sur les cas rapportés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance de la région parisienne. N'ont été retenus que les cas pour lesquels les informations étaient suffisantes. : 45 cas d'âge moyen 56 ans. Un seul cas est antérieur à 2010, tous les autres cas étant plus récents (et correspondent à 3,2 % des cas de pharmacovigilance avec pour médicament suspect l'amoxicilline ou son association à l'acide clavulanique). Il s'agit dans tous les cas d'administrations IV soit pour traiter une infection aiguë (33 % des cas) soit en prophylaxie dans le cadre d'un geste chirurgical (66 % des cas). Aucun cas n'a été rapporté après prise orale. Le délai de survenue était de 4 jours dans les indications médicales contre moins de 24 heures dans le cadre de la prévention pour un geste chirurgical. La survenue d'une insuffisance rénale de grade 2-3 était signalée dans un tiers des cas (sans différence entre les deux types d'indication). La recherche de cristaux d'amoxicilline n'a été réalisée que dans 8 cas. Elle était alors toujours positive. Dans les 4 cas ou une biopsie rénale a été réalisée, celle-ci a retrouvé une nécrose tubulaire aiguë.

Dans 2 cas (indications médicales), une réadministration d'amoxicilline a été réalisée sans réapparition de cristallurie mais le débit de perfusion était beaucoup plus lent (passé de 30 minutes à entre 1 heure et 4 heures).

A la phase aiguë, plusieurs cas ont justifié le passage en réanimation pour œdème pulmonaire et/ou recours nécessaire à une technique d'épuration extrarénale. Pas de cas d'évolution fatale ou d'évolution vers une insuffisance rénale chronique. Evolution favorable dans tous les cas.

Il est particulièrement retrouvé dans cette étude qu'aucun des cas n'est survenu chez des patients présentant préalablement une altération de la fonction rénale, ce qui peut s'expliquer par le fait que la vitesse d'arrivée de l'amoxicilline au niveau des tubules dépend de la quantité de l'antibiotique qui est filtré par le glomérule (à laquelle s'ajoute la part sécrétée activement par le tubule).

Dans cette étude, il ressort que la vitesse d'administration (plus rapide dans les cas d'antibioprophylaxie pour un geste chirurgical) est en cause pour favoriser la survenue plus précoce de l'atteinte rénale.

Cette augmentation des cas rapportés a justifié une évaluation menée par l'ANSM ainsi que dans différents pays européens à l'origine de recommandations de bon usage (cf VigipharmAmiens février 2018.)

- (1) Zeller V et coll Amoxicillin crystalluria, an emerging complication with an old and well-known antibiotic Antimicrob Agents Chemother 2016; 60:3248
- (2) Vodovar D et coll Dramatic increase of amoxicillin-induced crystal nephropathy found in a cohort study of french pharmacovigilance centers Antimicrob Agents Chemother 2018; 62: e01630-17

IV - HYPERTENSION ARTERIELLE. RISQUE MAJORE SOUS INHIBITEURS DE RECAPTURE DE SEROTONINE (IRS)

Les relations entre HTA et prise d'antidépresseurs sont connues de longue date, en particulier pour les IMAO (par majoration des taux de noradrénaline) et les antidépresseurs tricycliques (ce qui a été démontré par des études pharmaco épidémiologiques et pour lesquels ont été rapportés des crises hypertensives pouvant révéler un phéochromocytome).

En ce qui concerne les IRS, ce point reste discuté et dans les RCP de ces médicaments, on ne retrouve la mention d'un risque de survenue d'HTA que pour la paroxétine (Déroxat® et génériques) et la sertraline (Zoloft® et génériques) signalé à partir des études cliniques pour AMM. Un élément important pour l'évaluation de ce risque est le fait qu'il est par ailleurs démontré que la maladie dépressive est plus fréquente chez les hypertendus que chez les non hypertendus.

Une étude a été réalisée en France pour évaluer le risque d'HTA associé à la prise d'IRS. Elle a consisté à analyser les données d'une part de la base OMS de pharmacovigilance (VigiBase), et d'autre part celle de la nationale de pharmacovigilance base (BNPV). Dans VigiBase, 12 089 cas ont été identifiés pour 6 IRS (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine et sertraline). Une analyse a été menée selon une méthodologie cas/non cas (non cas = effets indésirables avec IRS autres que l'HTA). Un odds ratio rapporté (ROR) a été retrouvé significatif pour ces 6 IRS exceptée pour la fluvoxamine. Dans la BNPV, 24 cas ont été retrouvés avec ces six IRS avec un niveau d'imputabilité plus fort pour la paroxétine, la fluoxétine, le citalopram, et la sertraline, et avec un délai moyen de 6 jours (1j-4 mois). Dans 10 des 24 cas, les patients avaient des antécédents d'HTA.

Il convient donc de surveiller la pression artérielle des patients chez qui ces médicaments sont prescrits et s'ils nécessitent d'introduire ou d'adapter un traitement antihypertenseur, le traitement antidépresseur si justifié devant être poursuivi.

Humbert X et coll Hypertension induced by serotonin uptake inhibitors : analysis of two pharmacovigilance database Fund Clin Pharmacol 2018 nov 29, doi: 10.1111/fcp.12440.

V- REFLETS DE LA LITTERATURE

ABATACEPT (Orencia®)

Vascularite - Dermatologie

Chez un patient de 42 ans traité pour rhumatisme psoriasique. Après 2 mois de traitement, apparition de lésions cutanées. Initialement à partir de petites papules rosées qui se sont ensuite étendues puis se sont transformées en ulcères. Plusieurs traitements chirurgicaux et administration de différents antibiotiques sans efficacité. Une douzaine d'ulcérations de 0.4 à 3 cm de diamètre. Sur le plan histologique aspect d'inflammation aiguë et de nécrose fibrinoïde au niveau des vaisseaux de moyenne et petite taille. Recherche exhaustive de signes biologiques d'une origine infectieuse négative. Mise en évidence d'anticorps antinucléaires. Evolution favorable sous corticothérapie.

Holt MH et al. Mediumvessel vasculitis presenting as multiple leg ulcers after treatment with abatacept. JAAD Case Reports. sept 2018;4(8):811-813. DOI:10.1016/j.jdcr.2018.06.021

ACICLOVIR (Zovirax®) Néphropathie tubulo-

interstitielle aiguë - Néphrologie

Rapportée chez une patiente âgée de 54 ans. Avec dégradation de la fonction rénale et surtout hypokaliémie dont la correction nécessitera une supplémentation potassique prolongée. Biopsie rénale objectivant une néphropathie tubulo-interstitielle avec nécrose tubulaire aiguë. Evolution ensuite favorable.

Chávez-Iñiguez JS et al. Oral acyclovir induced hypokalemia and acute tubular necrosis a case report. BMC Nephrology [Internet]. déc 2018 [cité 27 févr 2019];19(1). Disponible sur:

https://bmcnephrol.biomed cen-

tral.com/articles/10.1186/s 12882-018-1121-0DOI:10.1186/s12882-018-1121-0

ARIPIPRAZOLE (Abilify®)

Interaction -

Avec AVK et avec pour résultat une majoration de l'INR. Chez une patiente âgée de 30 ans dont l'INR était bien équilibré sous traitement par warfarine et quétiapine (Xéroquel®) qui s'est avéré insuffisamment efficace sur ses

troubles psychotiques et qui prenait du poids sous cet anti-psychotique. Dans la semaine suivant le changement de ce traitement pour l'aripiprazole, l'INR passait de 2,18 à 8. Retour à l'INR antérieur après arrêt de l'aripiprazole. A distance, reprise d'aripiprazole et 5 jours après son introduction, réélévation à 6,73 de l'INR qui repasse à 2,24 avec arrêt du médicament. L'aripiprazole est métabolisé par des enzymes de type CYP2D6 et CYP3A4. Les interactions rapportées sont liées à l'effet d'inducteur ou inhibiteur enzymatique (en particulier antifongiques azolés) mais dans le RCP pas d'interaction avec l'aripiprazole signalée pouvant modifier le métabolisme de médicaments associés.

Tuman TC et aL. The impact of aripiprazole on INR in a psychotic patient during warfarin therapy. Psychiatry and Clinical Psychopharmacology. 2 oct 2018;28(4):467-468. DOI:10.1080/24750573.2 017.1422960

ATEZOLIZUMAB (Tecentriq®) Hypophysite - Endocrino-

logie

Deux cas rapportés avec cet anti PD-L1 chez 2 patients de 65 et 70 ans traités pour cancer du poumon non à petites cellules avec métastases. Symptomatologie apparue après respectivement 56 et 52 semaines de traitement (1200 mg toutes les 3 semaines), perte d'appétit, altération de l'état général. Mise en évidence de taux bas de cortisol et d'ACTH avec absence d'élévation lors d'un test à l'insuline. Dans un cas, atrophie antéhypophysaire en IRM, dans l'autre, IRM non concluante. Persistance à long terme de l'insuffisance surrénalienne d'origine hypophysaire. Kanie K. Two Cases of Atezolizumab-Induced Hypophysitis. Journal of the Endocrine Society. 1 janv 2018;2(1):91 -95. DOI:10.1210/js.2017-

CEFTRIAXONE (Rocéphine®)

Anémie hémolytique -

00414

Hématologie Rapportée chez une patiente âgée de 76 ans traitée pour cholangite aiguë post-cholécystectomie. Dès le début de la perfusion i.v. de la céphalosporine, confusion, dyspnée et signes de choc. Prise en charge en soins intensifs pour sepsis. Mise en évidence dans le bilan prélevé auparavant (1

h après le début de la perfusion de ceftriaxone) de signes d'hémolyse avec augmentation de LDH et chute de l'hémoglobine ainsi que des signes de CIVD. Dans les suites immédiates, aggravation de l'hémolyse (Hb à 4,8/dl) et insuffisance rénale aiguë. Il est retrouvé la notion d'une administration antérieure de ceftriaxone lors d'une hospitalisation précédente (pendant environ 6 jours) et où il avait alors été mis en évidence un certain degré d'hémolyse. Le rôle de la ceftriaxone est donc envisagé et confirmé sur le plan biologique. Test de Coombs direct positif pour IgG, IgM et facteur du complément C3d. Une analyse réalisée dans un laboratoire de référence pour ce type de pathologie retrouve des anticorps avec fort pouvoir d'agglutination, spécifiques de la ceftriaxone. Evolution favorable au bout de 4 mois (avec recours à l'hémodialyse du fait de l'atteinte rénale). Leicht HB et al. Ceftriaxone-induced hemolytic anemia with severe renal failure: a case report and review of literature. BMC Pharmacology and Toxicology [Internet]. déc 2018 [cité 22 févr 2019];19(1). Disponible sur: https://bmcpharmacoltoxic ol.biomedcentral.com/artic les/10.1186/s40360-0180257-7DOI :10.1186/s40360-018-0257-7

CLARITHROMYCINE (Zéclar®...) Déficit de l'audition -ORL

Trois cas retrouvés dans le cadre de l'évaluation de 42 patients en pédiatrie : 2 filles et 1 garçon (22 mois - 7 ans) traités par clarithromycine pour infections à mycobactéries non tuberculeuses.

Heffernan CB et al. Does Clarithromycin Cause Hearing Loss? A 12-Year Review of Clarithromycin Therapy for Nontuberculous Mycobacterial Lymphadenitis in Children. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. oct 2018;127(10):687-693. DOI:10.1177/0003489418 788112

DICLOFENAC (Voltarène®...)

- Pneumologie

Pneumonie à éosinophiles

Patiente âgée de 63 ans qui présente des douleurs articulaires diffuses. Prise de diclofénac à visée antalgique. Après 3 jours de ce traitement, fébricule, sensation de faiblesse et dyspnée. Prise en charge avec réalisation d'un scanner qui met en évidence une pneumopathie interstitielle bilatérale avec épaississe-

ment septal, aspect réticulé

ayant un aspect dit de

« crazy paving » et adénopathies médiastinales. Traitement par corticoïdes puis hospitalisation avec mise en évidence d'hypoxie et d'hyperéosinophilie. Au lavage broncho-alvéolaire 340 000 cellules/mm3 dont 39 % d'éosinophiles. Evolution favorable (sur un mois) sous oxygénothérapie et corticothérapie. Patiente totalement asymptomatique 3 mois plus tard. Krabansky F et al. Eosinophilic pneumonia induced by non-steroidal antiinflammatory drugs: An underestimated risk. Thérapie. déc 2018;73(6):473 -482. DOI:10.1016/j.therap.201 8.03.005

EXENATIDE (Byetta®) Réaction urticarienne -

Dermatologie Survenue chez une patiente âgée de 66 ans chez qui cet antidiabétique agoniste GPL-1 était utilisé depuis environ 10 mois. Survenue dans les 15 minutes suivant l'injection hebdomadaire d'urticaire aiguë, de sensation de gorge serrée avec dysphonie, dysphagie et vomissements. Hospitalisée, mise en évidence de lésions cutanées urticariennes et d'un oedème de la luette. Traitement par corticoïdes et antihistaminiques. Evolution rapidement favorable dans les 12 h qui suivaient. Intradermo réaction positive

à la dilution 1/100 d'exénatide. Tests d'activation des basophiles positifs.

Ornelas C et al. Anaphylaxis to Long-Acting Release Exenatide. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. 22 oct 2018;28(5):332-334.

EXENATIDE (Byetta®) Hypersensibilité cutanée Dermatologie

DOI:10.18176/jiaci.0274

Décrite chez un patient âgé de 60 ans sous la forme de nodules sous-cutanés s'étant formés au niveau des points d'injection. Ces nodules étaient très prurigineux et de taille importante 5 x 4 cm pour le plus important, les autres étant de 2 à 4 cm de diamètre. Ces nodules étaient chauds avec discret érythème au niveau de la peau en regard. Persistance des nodules malgré l'arrêt du traitement. A l'histologie aspect de panniculite avec infiltration de cellules polynuclées, en particulier d'éosinophiles. Pas d'amélioration sous corticothérapie systémique. Evolution progressivement favorable après injection de corticoïdes dans chacun des nodules (nécessité de réinjection intranodulaire pour deux des nodules qui persistaient). Riswold K et al. Persistent

exenatide: Successful treatment with intralesional triamcinolone. JAAD Case Reports. sept 2018;4(8):830-832. DOI:10.1016/j.jdcr.2018.0

HYDROXYCHLOROQ UINE (Plaquénil®) Pustulose exanthématique aiguë généralisée -

Dermatologie Chez une patiente de 44 ans recevant ce médicament depuis 5 jours en raison d'une poussée douloureuse articulaire, apparition de plaques érythémateuses avec des pustules au niveau du thorax et des membres supérieurs. Aggravation progressive de ces lésions malgré la prise de corticoïdes. Hospitalisée 10 jours plus tard, le traitement par hydroxychloroquine est alors arrêté. Diagnostic posé de PEAG avec confirmation histologique. Extension des lésions, poursuite des corticoïdes par voie générale et locale. Amélioration seulement au bout d'une quinzaine de jours. Ce n'est qu'après 68 jours que les lésions cutanées ont complétement disparu. Mohaghegh F et al. A case of prolonged generalized exanthematous pustulosis caused by hydroxychloroquine—Literature review. Clinical Case Reports. déc 2018;6(12):2391 -2395. DOI:10.1002/ccr3.1811

injection site nodules from

IBUPROFENE (Advil®, Brufen®, Spifen®...) Pustulose exanthématique aiguë généralisée -

Dermatologie Description d'un cas de PEAG associée à la prise d'ibuprofène par une patiente de 46 ans prenant ce médicament pour calmer des douleurs secondaires à une morsure par un chien. Dans les 24 h suivant la prise du médicament, lésions pustuleuses au niveau du doigt qui avait été mordu. Puis les jours suivants, diffusion de l'éruption d'abord au niveau de la main puis des bras, du tronc, de la face. La patiente est hospitalisée 6 jours plus tard. L'examen retrouve une éruption érythémateuse diffuse pustuleuse sans atteinte muqueuse associée. La patiente est traitée par antihistaminique... et ibuprofène du fait de douleurs. Le lendemain, hyperthermie, progression de l'éruption cutanée avec atteinte des membres inférieurs et du scalp qui jusqu'alors avaient été épargnés. Bilan infectieux négatif. Diagnostic de PEAG confirmé à la biopsie. Le rôle de l'ibuprofène est alors évoqué. Ce médicament voit son administration interrompue. Evolution ensuite favorable.

Chaucer B et al. AGEP from a dog bite treated with Ibuprofen. The Ameri-

can Journal of Emergency Medicine. oct 2018;36(10):1927.e1-1927.e2. DOI:10.1016/j.ajem.2018. 06.065

IPILIMUMAB (Yervoy®)

Hypophysite - Endocrinologie

Cas rapporté chez un patient de 34 ans traité pour mélanome stade IV métastatique. Après la 4ième cure, apparition de céphalées extrémement gênantes d'aggravation progressive avec nausées. Le bilan biologique retrouvait des taux faibles d'hormones thyroïdiennes et de TSH, de cortisol et d'ACTH. A l'IRM cérébrale, hypertrophie hétérogène de l'hypophyse: sous corticoïdes, amélioration rapide des céphalées. Disparition quelques mois plus tard des anomalies à l'IRM de l'hypophyse. Conséquence de l'inhibition des points de contrôle de l'immunité cellulaire.

Cheema A. IPILIMUMAB-INDUCED SECONDARY HYPOPHYSITIS. Endocrine Practice. sept 2018;24(9):854-854. DOI:10.4158/EP-2017-0249

LEFLUNOMIDE

(Arava®)

Hypertension artérielle pulmonaire - Pneumologie Série de 4 cas chez des

patients (51 à 71 ans) traités par léflunomide depuis 7 à 120 mois dans 2 cas pour polyarthrite rhumatoïde, 1 pour rhumatisme psoriasique et 1 pour collagénose mal définie. Chez ces patients apparition d'une dyspnée avec bilan échocardiographique et cathétérisme cardiaque droit permettant d'affirmer le diagnostic d'hypertension artérielle pulmonaire. Evolution favorable après arrêt, avec dans 3 cas traitement de 1'HTAP.

Coirier V et al. Pulmonary arterial hypertension in four patients treated by leflunomide. Joint Bone Spine. déc 2018;85(6):761-763. DOI:10.1016/j.jbspin.2017.12.014

LEVOFLOXACINE

(Tavanic®)

Accès de psychose - Psychiatrie

Chez une patiente de 67 ans, sans antécédent psychiatrique hormis un épisode de psychose sous corticoïdes d'évolution rapidement favorable à l'arrêt de la corticothérapie, traitée par cette fluoroquinolone pour une pneumopathie aiguë communautaire (en association avec de l'azithromycine). Après les 3 premiers jours de traitement, l'entourage remarque des troubles mentaux avec un discours avec

des répétition et des propos dépourvus de sens. Evolution favorable après arrêt de la lévofloxacine et initialement traitement par ariziprazole et lorazépam. Steuber H et al. Leave the levofloxacin? A case report of levofloxacin-induced psychosis. The American Journal of Emergency Medicine. août 2018;36(8):1528.e1-1528.e2. DOI:10.1016/j.ajem.2018. 05.026

NIVOLUMAB (Opdivo®)

Pemphigoïde bulleuse - Dermatologie

Patient âgé de 60 ans traité pour cancer du poumon non à petites cellules. Après 1 an de traitement 3 mg/kg toutes les 2 semaines, apparition de plaques érythémateuses et bulleuses avec vésicules et zones d'érosion des jambes, des cuisses, d'un bras. Le bilan retrouve une augmentation des éosinophiles, des IgE, la présence d'anticorps anti BP180. Diagnostic de pemphigoïde bulleuse à la biopsie. Traitement par corticothérapie permettant la poursuite du traitement.

Panariello L et al. Bullous pemphigoid and nivolumab: Dermatologic management to support and continue oncologic therapy. European Journal of Cancer. nov 2018; 103:284 -286. DOI : 10.1016/j.ejca.2018.0 8.022

NIVOLUMAB (Opdivo®)

Colite - Hépato-gastroentérologie

Trois cas rapportés chez des patients âgés de 49, 73 et 78 ans recevant cet inhibiteur PD-1 pour un cancer pulmonaire. Survenue d'une diarrhée respectivement après 2, 3 et 7 semaines de traitement. A l'endoscopie, muqueuse oedémateuse et d'aspect inflammatoire avec ulcérations. Coprocultures négatives. Histologiquement, muqueuse inflammatoire et aspect de colite ulcéreuse. Dans les 3 cas, arrêt de l'inhibiteur de point de contrôle de l'immunité cellulaire et corticothérapie permettant une évolution favorable.

Yamauchi R et al. The characteristics of nivolumab-induced colitis: an evaluation of three cases and a literature review. BMC Gastroenterology. déc 2018;18(1):135. DOI:10.1186/s12876-018-0864-1

PEMBROLIZUMAB (Keytruda®)

Uvéite - Ophtalmologie Développée chez un patient âgé de 61 ans traité pour un cancer du poumon non à petites cellules par 200 mg de pembrolizumab toutes les 3 semaines. Après 3 cures, apparition d'une perte d'acuité visuelle et de douleurs oculaires. A l'examen, uvéite avec hyperhémie ciliaire. A l'angiographie fluorescéinique, aspect granuleux correspondant à des décollements séreux rétiniens. Un diagnostic de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada est retenu. Pathologie autoimmune pouvant être liée au blocage des points de contrôle de l'immunité cellulaire. Arrêt du pembrolizumab et traitement par corticoïdes permettant l'évolution favorable de l'uvéite.

Tamura T et al. Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome Induced by Pembrolizumab in a Patient with Non–Small Cell Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. oct 2018;13(10):1606-1607. DOI:10.1016/j.jtho.2018.0 4.026

PERINDOPRIL (Coversyl®)

Angioedème digestif -

Hépato-gastro-entérologie Décrit chez une patiente de 44 ans traitée pour HTA par cet IEC. S'étant manifesté par diarrhées et vomissements. En fait, douleur abdominale basse et gêne à la défécation dans les suites de la prise du premier comprimé. Douleurs abdominales et diarrhée à la suite de la se-

conde prise avec nausées et vomissements. Hospitalisée en urgence pour syndrome abdominal aigu. Au scanner, il est mis en évidence des infiltrats diffus de la paroi de l'intestin grêle et du mésentère sans épanchement péritonéal. Evolution favorable après l'arrêt du périndopril avec initialement réhydratation, traitements analgésiques et anti-histaminiques. Contrôle scanner 5 jours plus tard, l'oedème de l'intestin grêle avait disparu. Forme rare d'angioedème qui peut comme le cas présent se présenter sous la forme d'une urgence abdominale. Wojciechowska E et al. Intestinal angioneurotic edema associated with perindopril administration. Journal of Hypertension. juin 2018;36 (suppl 1):e151. DOI:10.1097/01.hjh.0000 539404.21861.7e

POSACONAZOLE (Noxafil®)

Hypertension avec hypokaliémie - Cardiovasculaire

Décrite chez un patient de 67 ans traité à visée prophylactique par ce traitement en relais de caspofungine (Cancidas) et amphotéricine B liposomale (Ambisome®) administrés pour une infection fongique pulmonaire au décours d'une chimiothérapie pour syndrome myélodys-

plasique. Apparition sous ce traitement d'une hypokaliémie sans explication autre que possiblement des pertes digestives (diarrhée). Ensuite, après l'arrêt du traitement, il n'y a plus de problème d'hypokaliémie. Un an plus tard, reprise d'un traitement par posaconazole avec réapparition d'une hypokaliémie avec hypertension. L'hypokaliémie est associée à une alcalose et une kaliurèse augmentée. Démonstration faite par un bilan complet des hormones stéroïdiennes profil d'hyperminéralocorticisme . Evolution favorable à l'arrêt de l'antifongique et initialement sous spironolactone. Rôle de l'effet inhibiteur enzymatique de la 11 β hydroxylase. Boughton C et al. Mineralocorticoid hypertension and hypokalaemia induced by posaconazole. Endocrinology, Diabetes and Metabolism Case Reports. 2018;(1).

RIFAMPICINE (Rifadine®)

DRESS syndrome - Dermatologie

Chez une patiente de 76 ans prise en charge pour une spondylodiscite tuberculeuse. Instauration d'un traitement par rifampicine, isoniazide, éthambutol et pyrazinamide. Deux jours plus tard, éruption cutanée

avec prurit. A l'examen, éruption érythémateuse diffuse des extrémités et du tronc. Fièvre, adénopathies cervicales, hyperéosinophilie. A la biopsie, infiltration du derme par des éosinophiles et des lymphocytes. Arrêt de la quadrithérapie antituberculeuse pendant 1 semaine avec évolution favorable des lésions cutanées. Reprise de l'isoniazide à doses croissantes sans problème puis reprise de la rifampicine à faibles doses. Dès le lendemain de cette reprise, éruption érythémateuse généralisée prurigineuse et biologiquement réascension des éosinophiles. Arrêt de la rifampicine avec évolution favorable des lésions cutanées puis quelques jours plus tard, disparition totale des lésions et normalisation de l'éosinophilie. Reprise de l'éthambutol et de la pyrazinamide sans problème. Fathallah N et al. DRESS syndrome induced by rifampicin. Thérapie. oct 2018;73(5):441 -443. DOI:10.1016/j.therap.201 8.02.009

RIFAMPICINE (Rifadine®)

Anémie hémolytique -

Hématologie Chez une patiente de 56 ans dans le cadre d'un traitement pour brucellose (900 mg/j en i.v). Dès le lendemain de la mise en route du traitement, altération importante de l'état général, vomissements, dyspnée, diarrhées, douleurs diffuses en particulier lombaires et abdominales, urines foncées. Puis apparition d'un ictère. Biologiquement, anémie. Le lendemain, chute de l'hémoglobine sans anomalie des leucocytes et des plaquettes. Sphérocytose, anisocytose. Bilan complet négatif. Test de Coombs direct positif. Arrêt de la rifampicine, traitement par immunoglobulines et corticothérapie associée initialement à une réhydratation. Amélioration puis correction rapide des anomalies. Pas de rechute d'hémolyse au cours de l'année suivante.

Sveroni D et al. Rifampicin: not always an innocent drug. BMJ Case Reports. déc 2018;11(1):e227356. DOI:10.1136/bcr-2018-227356

SERTRALINE (Zoloft®...)

Oedème maculaire cystoïde - Ophtalmologie
Atteinte rétinienne bilatérale décrite chez une patiente âgée de 78 ans traitée depuis plus de 6 mois par sertraline. Installation progressive d'une baisse bilatérale de l'acuité visuelle. Evolution favorable après arrêt du traitement avec corticothérapie initiale. Récupération de

l'acuité visuelle persistante malgré l'arrêt des corticoïdes. Résolution presque complète de l'oedème maculaire à l'examen de tomographie de cohérence optique, simple persistance de quelques cavités cystoïdes. Disparition de l'infiltration sous rétinienne qui avait été mise en évidence initialement. Agarwal A et al. Bilateral cystoid macular edema misdiagnosed as pars planitis in a patient on sertraline therapy. American Journal of Ophthalmology Case Reports. sept 2018;11:135 -138. DOI:10.1016/j.ajoc.2018. 06.021

SERTRALINE (Zoloft®...)

Pneumonie aiguë à éosinophiles - Pneumologie Rapportée chez une femme âgée de 49 ans traitée depuis 6 mois par sertraline (troubles anxio-dépressifs). Dyspnée d'aggravation progessive, myalgies, toux non productive. A la radio de thorax, infiltrats pulmonaires bilatéraux. La patiente est traitée par ceftriaxone. Aggravation de l'état respiratoire justifiant une hospitalisation. A l'examen, tachycardie, dyspnée, hypoxémie, râles crépitants à l'auscultation des bases pulmonaires. Au scanner, épanchement pleural et infiltrats interstitiels pulmonaires. Elévation des troponines, de la BNP et hyperéosinophilie. Lavage bronchoalvéolaire: 41 % d'éosinophiles et biopsie : aspect inflammatoire de l'interstitium pulmonaire avec infiltration par des éosinophiles et accumulation de fibrine dans les alvéoles. Arrêt de la sertraline, traitement par corticoïdes et co-trimoxazole. Guérison complète dans les 10 jours avec disparition des infiltrats pulmonaires, de l'hyperéosinophilie et des troubles respiratoires. Muftah M et al. Sertraline-Induced Acute Eosinophilic Pneumonia. Current Drug Safety. 17 sept 2018;13(3):196-199. DOI:10.2174/1574886313 666180402150200





CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

CHU Amiens Picardie Site Sud 1 rond-point du professeur **Christian Cabrol** 80054 AMIENS CEDEX 1

Tél: 03 22 08 70 96 03 22 08 70 92 Fax: 03 22 08 70 95 pharmacovigilance@chuamiens.fr

Rédacteur en chef

Pr. M. Andréjak

Ont également participé à ce numéro:

- K. Masmoudi
- B. Batteux
- Y. Bennis
- C. Gilliot
- 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 et une fiche de déclaration sont disponibles sur notre site web:

http://www.chu-

amiens.fr/professionnels/prof essionnels-de-sante/centreregional-de-

pharmacovigilance-amiens

Reflets de la littérature : https://www.zotero.org/vigip harmamiens/items

Sommaire

I- INFORMA	TIONS DI	E L'ANSM,	DE	L'EMA,	DE	LA	FDA
ET DE L'INDU	JSTRIE PH	IARMACEI	UTIQ	UE			

2

- A) Risque accru d'embolie pulmonaire avec le tofacitinib (Xeljanz®).....
- B) Ne pas utiliser l'association anti-VIH elvitégravir-cobicistat (Genvoya®, Stribild®) au cours de la grossesse
- C) Xyrem® (oxybate de sodium): risque d'erreur de dosage du fait de la dégradation des marquages de seringue doseuse
- D) Rappel d'un lot de losartan après mise en évidence d'une nouvelle impureté.........
- E) Mise en garde de l'ANSM sur le risque d'erreur entre Siklos® 100 mg et 1 000 mg ...
- F) Des informations concernant des risques rapportés avec des principes actifs médicamenteux utilisés dans le cadre de produits de santé qui ne sont pas des médicaments
- G) Le dépistage d'un déficit en DPD (dihydropyrimidine déshydrogénase) maintenant OBLIGATOIRE avant tout traitement par 5-FU ou capécitabine

II - MENINGITES ASEPTIQUES: DES MEDICAMENTS PEUVENT ETRE MIS EN CAUSE

4

III - VACCINATION ROR, UNE NOUVELLE ETUDE **CONFIRME L'ABSENCE DE RISQUE D'AUTISME**

5

IV - RAPPEL DU RISQUE DE COMPLICATIONS INFECTIEUSES GRAVES ASSOCIE A LA PRISE D'AINS

6

V- REFLETS DE LA LITTERATURE

8

Notre prochaine journée régionale de Pharmacovigilance aura lieu le jeudi 17 octobre 2019

avec pour thème principal la iatrogénie médicamenteuse des anti-infectieux

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) Risque accru d'embolie pulmonaire avec le tofacitinib (Xeljanz®)

Ce risque fait l'objet d'une information de l'EMA et de l'ANSM. Il a en effet été mis en évidence à l'occasion de l'analyse intermédiaire des données d'une étude clinique menée avec cet inhibiteur puissant et sélectif de la famille des Janus kinases (JAK) ayant une indication thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique (en association au méthotrexate) et la rectocolite hémorragique. Ce médicament, en inhibant JAK 1 et JAK 3, diminue la signalisation des interleukines et des interférons d'où une modulation des réponses immunitaires proinflammatoires.

Dans cette étude clinique visant à évaluer sa sécurité d'emploi dans la polyarthrite rhumatoïde, il a été rapporté que des doses élevées (10 mg 2 fois/jour) pouvaient multiplier par 5 (versus anti-TNF α) le risque de survenue d'embolie pulmonaire et de mortalité.

Il est de ce fait rappelé qu'il convient de bien respecter les posologies validées pour l'utilisation du tofacitinib dans la polyarthrite rhumatoïde (5 mg 2 fois/jour)

XELJANZ (tofacitinib) – Augmentation du risque d'embolie pulmonaire et de mortalité chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant 10 mg deux fois par jour dans une étude clinique ANSM 27 mars 2019.

B) Ne pas utiliser l'association anti-VIH elvitégravir-cobicistat (Genvoya®, Stribild®) au cours de la grossesse

Cette recommandation est liée à la mise en évidence d'une réduction très importante au cours de la grossesse des concentrations circulantes de l'elvitégravir (anti-intégrase) et du cobicistat (inhibiteur de cytochrome P450 3A « booster » de l'elvitégravir). (Ces deux principes actifs sont associés par ailleurs à l'emtricitabine et au ténofovir). Dans une étude clinique (IMPAACT

P1026s) la concentration plasmatique de l'élvitégravir était de 81% et 89% plus faible respectivement au cours des 2^e et 3^e trimestres et de 60%, puis -76% au cours des mêmes trimestres pour le cobicistat.

Il en résulte un risque d'échec virologique et de transmission du VIH de la mère à l'enfant. Il est de ce fait recommandé de ne pas instaurer ce type de traitement au cours de la grossesse et de changer de traitement en début de grossesse.

ANSM Genvoya® Stribild®: risque accru d'échec virologique et secondairement de transmission de l'infection VIH de la mère à l'enfant – Lettre aux professionnels de santé, 28 mars 2019.

C) Xyrem® (oxybate de sodium): risque d'erreur de dosage du fait de la dégradation des marquages de seringue doseuse

Il apparaît que l'encre utilisée pour le marquage de la seringue doseuse pour le soluté buvable de Xyrem® (médicament utilisé chez les patients atteints de narcolepsie) peut se dégrader, le marquage de la seringue devenant illisible après répétitions des utilisations, d'où un risque de sous- ou de surdosage. Le pharmacien doit informer le patient de ce risque et informer de la nécessité de revenir vers lui si le marquage commence à s'effacer afin qu'il commande une nouvelle seringue qui sera fournie sans frais par le laboratoire UCB. Il convient de ne pas utiliser la seringue d'un autre médicament. Un nouveau conditionnement sera mis à disposition à partir de juin 2019.

ANSM XYREM 500mg/ml, solution buvable (oxybate de sodium): risque de surdosage ou de sousdosage lié à la dégradation des marquages sur la seringue doseuse. Lettre du laboratoire aux professionnels de santé. 13 mars 2019

D) Rappel d'un lot de losartan après mise en évidence d'une nouvelle impureté

Il concerne un lot (PW00369) de Losartan 50 mg des laboratoires ACCORD. Il s'agit d'une impureté NMBA (Acide N-nitroso-N-méthyl-4-aminobutyrique) différente des impuretés NDMA et NDEA qui avaient été détectées dans différents lots de spécialités à base de valsartan et d'autres sartans.

ANSM Rappel d'un lot de Losartan Accord 50 mg, comprimé pelliculé sécable (lot PW00369) 21 mars 2019

E) Mise en garde de l'ANSM sur le risque d'erreur entre Siklos® 100 mg et 1 000 mg

Le Siklos® a pour principe actif l'hydroxycarbamide (aussi appelé hydroxyurée) avec des dosages de 100 et 1 000 mg (comprimés sécables) et est indiqué dans la prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes de la drépanocytose systémique (15 à 30 mg/kg/j). Pour rappel, l'hydroxycarbamide est par ailleurs indiquée sous le nom d'Hydréa® (gélules à 500 mg) dans la thrombocytémie essentielle, la polyglobulie de Vacquez, certaines LMC et splénomégalies myéloïdes.

Des erreurs de délivrance (formes 1 000 mg délivrées à la place de formes 100 mg) ont été rapportées avec des effets indésirables graves d'où la recommandation :

- pour les pharmaciens d'officine d'être très vigilants à ce sujet et de contacter le médecin prescripteur en cas de doute sur le dosage,
- pour les médecins prescripteurs de mentionner le poids et l'âge du patient et de bien indiquer le dosage prescrit (dosage à également bien expliquer au patient) et de remettre au patient un guide d'utilisation, une fiche d'aide à la compréhension de la prescription qui sera remise au pharmacien par le patient pour faciliter la délivrance.

A noter que les couleurs de boîtes sont différentes et que les comprimés ont un aspect différent, bisécable avec la lettre H (Hundred) pour la forme 100 mg et quatrisécable avec la lettre T (Thousand) pour la forme 1 000 mg.

ANSM Risque de confusion entre Siklos® 100 mg et Siklos® 1000 mg. Point d'information 11 avril 2019.

F) Des informations concernant des risques rapportés avec des principes actifs médicamenteux utilisés dans le cadre de produits de santé qui ne sont pas des médicaments

Celles-ci concernent d'abord le paclitaxel utilisé dans des dispositifs médicaux, à savoir ballons et stents recouverts de cette molécule, destinée à bloquer localement la réplication cellulaire et réduire le risque de resténose d'artériopathies des membres inférieurs. Une méta-analyse récente rassemblant les données de 3 essais cliniques et portant sur 975 patients suivis pendant 5 ans (Katsanos et al Risk of death following application of paclitaxel-coates balloons and stents in the femoroplital artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials I Am Heart Assoc décembre 2018; 7 : e 011245) conclut à un risque de surmortalité à 2 ans par rapport à des patients traités pour la même indication par des dispositifs médicaux sans paclitaxel. La cause de cette surmortalité n'est pas établie (complications infectieuses, cancers...). Une évaluation de ce problème et des mesures à envisager est en cours au niveau de l'ANSM, de l'EMA et de la FDA.

ANSM. Traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) à l'aide de dispositif médicaux au paclitaxel. Point d'information 27/02/2019.

L'autre information qui provient de l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) concerne des compléments alimentaires contenant de la glucosamine et de la chondroïtine sulfate à visée articulaire. Ces molécules naturellement présentes dans les tissus conjonctifs et cartilagineux sont présentées comme pouvant

contribuer au confort articulaire. Différents effets indésirables ont été rapportés concernant ces compléments alimentaires (nutrivigilance): purpura thrombopénique, interactions avec les AVK, troubles digestifs, atteintes hépatiques, aggravation d'asthme, éruptions cutanées... L'ANSES recommande d'éviter ces compléments alimentaires chez certaines populations qui seraient plus à risque: patients diabétiques, sous AVK, asthmatiques.

A noter que certaines spécialités médicales contiennent ces molécules : Chondrosulf®, Structum® pour la chondroïtine sulfate, Dolénio®, Flexea®, Osaflexan®, Structoflex® et Voltaflex® pour la glucosamine. Ils sont indiqués comme anti-arthrosiques d'action lente dans la gonarthrose pour certains et dans la coxarthrose et la gonarthrose pour d'autres. Médicaments non remboursés (service médicale rendu insuffisant) qui ont tous dans la liste de leurs effets indésirables la notion de troubles digestifs et d'éruptions cutanées et plus spécifiquement pour les spécialités à base de glucosamine, le risque d'augmentation de l'INR chez les patients sous AVK.

ANSES les compléments alimentaires à visée articulaire déconseillés à certaines populations, 29 mars 2019.

ANSES. Avis relatif aux risques liés à la consommation des compléments alimentaires à visée articulaire contenant de la glucosamine et/ou de la chondroïtine sulfate 4 janvier 2019.

G) Le dépistage d'un déficit en DPD (dihydropyrimidine déshydrogénase) maintenant

OBLIGATOIRE avant tout traitement par 5-FU ou capécitabine

Nous avions évoqué dans le VigipharmAmiens de février 2018 les questions posées par les risques de surdosage en 5-FU en cas de déficit en DPD, et l'intérêt de son dépistage (par génotypage ou phénotypage) avec la mise en place d'un groupe de travail par l'InCa puis dans le numéro de décembre 2018 – janvier 2019, les conclusions de ce groupe de travail recommandant le dosage de l'uracilémie (substitut endogène métabolisé par le DPD) avant la mise en route du traitement.

L'ANSM vient de diffuser une information à ce sujet rendant **obligatoire** la recherche du déficit en DPD par dosage de l'uracilémie préalablement à tout traitement par Fluorouracile® (i.v) ou son précurseur administré par voie orale, la capécitabine (Xeloda® et génériques).

Sont maintenant obligatoires:

- la recherche d'un déficit en DPD, par dosage d'uracilémie (dosage prescrit par le médecin),
- la mention « Résultats uracilémie pris en compte » sur la prescription,
- la vérification par le pharmacien de la présence de cette mention avant toute dispensation.

Un document d'information destiné au patient est par ailleurs maintenant disponible.

Au niveau du CHU, le laboratoire de Pharmacologie met actuellement au point ce dosage (actuellement sous-traité) qui sera disponible à brève échéance.

ANSM - Chimiothérapie à base de 5-FU ou capécitabine : recherche obligatoire du déficit en DPD avant tout traitement – Point d'information 29/04/2019.

II - MENINGITES ASEPTIQUES: DES MEDICAMENTS PEUVENT ETRE MIS EN CAUSE

Les méningites dites aseptiques se présentent sous la forme de tableaux cliniques évocateurs de méningites (céphalées, hyperthermie, raideur de la nuque, photophobie, vomissements, pléïocytose surtout neutrophile dans le LCR, protéinorachie) mais sans mise en évidence d'agent bactérien ou fongique dans le LCR. En dehors des méningites virales (en particulier herpétiques), des méca-

nismes non infectieux peuvent être en cause. Les méningites peuvent être liées à des maladies de système (déficits immunitaires, connectives), des atteintes néoplasiques du SNC, des pathologies inflammatoires (lupus, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Behçet ...). Elles peuvent être aussi médicamenteuses.(1)

Ces méningites médicamenteuses sont observées dans deux situations différentes, la première, la plus facilement évoquée, correspondant à l'administration intrathécale de certains médicaments en particulier d'agents cytostatiques ou de produits de contraste, la seconde après administration par voie générale de diverses molécules avec des délais de survenue variables après leur introduction. Il convient de savoir évoquer une telle origine médicamenteuse (l'arrêt du médicament en cause faisant disparaître souvent très rapidement la symptomatologie), mais aussi de ne pas méconnaître une méningite bactérienne (en particulier si un antibiotique paraît en cause) celle-ci ayant été « décapitée » par le traitement antibiotique d'une infection (plusieurs antibiotiques peuvent en effet être mis en cause).

Une revue des cas publiés a été réalisée récemment par nos collègues du CRPV de Nancy (1). Parmi les médicaments les plus anciennement mis en cause, figurent les AINS et plus particulièrement **l'ibuprofène**, mais également le **naproxène**, le **diclofénac** et le **sulindac**. Ces cas dont la chronologie est souvent très évocatrice surviennent plus particulièrement chez les patients présentant une pathologie auto-immune comme un lupus, un syndrome de Sjögren...

Les immunoglobulines intraveineuses (IVIG) sont une autre classe de médicaments dont la responsabilité potentielle dans la survenue de méningites aseptiques a été reconnue de longue date. Elles peuvent survenir durant la perfusion d'IVIG ou après un délai relativement court après celle-ci (1 à 2 jours mais aussi parfois beaucoup plus). Elles pourraient concerner jusqu'à 1 à 15 % des patients traités et sont le plus souvent sans sévérité symptomatique et d'évolution rapidement favorable. Elles seraient plus fréquentes en cas d'administration de fortes doses et peuvent ne pas se reproduire lors de l'administration à des doses plus faibles et avec une bonne hydratation.

Parmi les agents anti-infectieux, le co-(triméthroprime-sulfaméthoxazole, Bactrim®...) est le plus anciennement rapporté comme pouvant être en cause dans 26 % des cas chez des patients présentant par ailleurs une pathologie auto-immune et dans 12 % une infection VIH. Plus récemment, l'amoxicilline utilisée, soit seule, soit associée à l'acide clavulanique, a fait l'objet de cas cliniques dont certains avec la notion de réintroduction positive (réapparition d'un tableau de méningite aseptique lors de la reprise de ce médicament. De plus, une analyse récente de dysproportionnalité sur les données de la base OMS de pharmacovigilance (Vigibase) est également en faveur de ce risque particulier avec cet antibiotique (2). Ce risque de méningite aseptique sous amoxicilline ressortant statistiquement associée ou non à l'acide clavulanique chez les hommes mais pas chez les femmes.

Parmi les classes thérapeutiques autres pour lesquelles des cas ont été rapportés dans la littérature, on trouve des **anticorps monoclonaux** (dont des anti TNFα des anti-PD1...) **des antiépileptiques, l'allopurinol, l'azathioprine**...

Il faut donc savoir évoquer cette possibilité en sachant d'abord éliminer une origine bactérienne (qui aurait pu être « décapitée » par un traitement antibiotique préalable) ainsi qu'une infection paraméningée.

- (1) Yelehe-Okouma M. et coll. Drug-induced aseptic meningitis: a mini-review Fund Clin Pharmacol 2018; 32: 252-60
- (2) Chandler RE. Increased risk for aseptic meningitis after amoxicillin or amoxicillin-clavulanic acid in males: A signal revealed by subset disproportianlity analysis within a global database of suspected adverse drug reactions Pharmacoepidemiol Drug Saf 2018;28: 389-95

III – VACCINATION ROR, UNE NOUVELLE ETUDE CONFIRME L'ABSENCE DE RISQUE D'AUTISME

Récemment, l'OMS a fait état d'une augmentation significative du nombre de cas signalés de rougeole dans le monde 229 000 en 2018 contre 170 000 en 2017 avec une majoration nette du

nombre de formes mortelles. Selon des données de l'Unisef, la France fait partie des 10 pays dans le monde où la progression du nombre de cas a été la plus forte, 2913 cas recensés en 2018 contre 519 l'année précédente et selon un bilan diffusé par santé publique France, l'épidémie se poursuit depuis le début de l'année 2019, avec 288 cas au cours des deux premiers mois dont 90 % chez les enfants non ou mal vaccinés, et un décès par encéphalite liée au virus de la rougeole a été identifié.

Un des moyens de contrôler la maladie est de renforcer la couverture vaccinale (ce qui explique l'inscription du vaccin ROR dans les vaccins obligatoires du nourrisson). L'un des freins avancé pour expliquer la réticence vis-à-vis de la vaccination fait suite à la publication en 1998 dans le Lancet d'une série de 12 enfants souffrant de troubles du développement (dont 9 autistes) et de problèmes gastro-intestinaux. Selon leurs parents, 8 des 12 enfants avaient reçu le vaccin ROR. Même si les auteurs se disaient incapables d'établir un lien de causalité entre les troubles constatés et la vaccination, ce lien potentiel a été largement re-

pris et diffusé. L'article quant à lui a été officiellement retiré de sa base par le Lancet (pour non seulement mise en doute des conclusions mais également en raison de conflits majeurs d'intérêt de son principal auteur, et la falsifixation des résutats.

Depuis cette publication, plusieurs études ont été publiées concluant à l'absence d'association entre vaccination ROR et troubles autistiques même chez des enfants présentant un niveau de risque élevé. Une nouvelle étude (de grande envergure) confirme cette absence d'association. Il s'agit d'une étude basée sur l'évaluation de 537 303 enfants danois nés entre 1999 et 2010 (étude utilisant les informations systématiquement enregistrées des données médicales au Danemark). Le nombre de cas d'autisme était de 6 517 (129,7/100 000 patients-années). Il n'était pas retrouvé de différences entre les enfants vaccinés pour le ROR et les non vaccinés (HR 0.93), qu'il existe ou non des facteurs de risque.

Hviid A et Coll Measles, Mumps, Rubella vaccination and autism. A nationwide chort study. Ann Int Med – 5 mars 2019. doi:10.7326/M18-2101

IV - RAPPEL DU RISQUE DE COMPLICATIONS INFECTIEUSES GRAVES ASSOCIE A LA PRISE D'AINS

Les résultats d'une enquête de pharmacovigilance menée par les CRPV de Tours et de Marseille ont été présentés au comité technique du 26/03/2019 et font l'objet d'un point d'information de l'ANSM (1). Cette enquête s'est focalisée sur les deux AINS les plus prescrits, l'ibuprofène et le kétoprofène (deux AINS disponibles sous un grand nombre de noms de spécialités et de génériques).

Depuis 2000, ont été retenus à l'issue de cette enquête, 337 cas signalés en pharmacovigilance associés à la prise d'ibuprofène et 49 à celle de kétoprofène survenus chez des enfants et des adultes (souvent jeunes) sans facteur de risque ni comorbidité.

Surtout à streptocoques (dont pneumocoques), il s'agissait d'infections sévères de la peau et des tissus mous (dermohypodermites, fasciites nécrosantes, etc...), de sepsis, d'infections pleuro-pulmonaires (pneumopathies compliquées d'abcès, de pleurésie), d'infections neurologiques (emphysèmes et abcès cérébraux, méningites bactériennes) ou ORL compliquées (cellulites, médiastinites...), à l'origine d'hospitalisations, de séquelles mais aussi de décès.

Ces complications infectieuses ont été observées après de très courtes durées de traitement (médiane 2 à 3 jours, 5 pour les infections neurologiques) y compris lorsque la prise d'AINS était associée à une antibiothérapie.

L'ibuprofène et le kétoprofène étaient soit prescrits, soit pris en auto-médication, soit pour une fièvre, soit pour différentes autres situations comme des troubles cutanés bénins d'allure inflammatoire (réactions locales, piqûres d'insecte...), des manifestations respiratoires (toux, infections pulmonaires) ou ORL (angine,

otite...). Il est retrouvé dans cette enquête que certaines des prescriptions avaient été réalisées au cours de varicelle (une mise en garde vis-à-vis de ce risque avec les AINS utilisés au cours de cette maladie et plus particulièrement de fasciite nécrosante avait été ajoutée aux RCP de ces médicaments en 2004).

Ces résultats sont concordants avec ceux de nombreuses études dont à titre d'exemple, une menée au CHU d'Amiens sur une cohorte de 221 patients pris en charge à l'hôpital pour une pneumonie communautaire. Les patients exposés à un AINS après les premiers symptômes avaient davantage de complications pleuro-pulmonaires (risque multiplié par 2,57).

Dans ce contexte, l'ANSM diffuse une mise en garde sur les risques de complications infectieuses graves pouvant être liés à l'utilisation d'AINS avec en particulier les points suivants :

- Il convient de privilégier du paracétamol en cas de douleur et/ou fièvre, notamment dans un contexte d'infection « courante » (angine, rhinopharyngite, otite, toux, infection pulmonaire, lésion cutanée) ou en cas de varicelle, en particulier en automédication.
- 2) Les règles du bon usage des AINS en cas de douleur et/ou fièvre :
- Prescrire et utiliser les AINS à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible
- Arrêter le traitement dès la disparition des symptômes
- Eviter les AINS en cas de varicelle
- Ne pas prolonger le traitement au-delà de 3 jours en cas de fièvre
- Ne pas prolonger le traitement au-delà de 5 jours en cas de douleur
- Ne pas prendre simultanément deux médicaments AINS
- 1 ANSM, Anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves Point d'information 18 avril 2019
- 2 Basille D et coll Non-steroidal antiinflammatory drugs may worsen the course of

community-acquired pneumonia. A cohort study Lung 2017; 195: 201-8

ANASTROZOLE (Arimidex®)

Hallucinations visuelles -Neurologie

Rapportées chez une patiente de 62 ans traitée par cet anti-oestrogène (par inhibition de l'aromatase) pour un cancer du sein HER-2 positif. Hallucinations apparues une vingtaine de jours après le début de ce traitement. Exaneurologique men particularité. Bilan radiologique éliminant toute métastase cérébrale. reste du bilan était sans particularité. Pas de prise de corticoïdes. Trois jours après l'arrêt du traitement, disparition des hallucinations. Quinze jours plus tard reprise du traitement avec, au bout de 2 jours, réapparition des hallucinations, le traitement est alors définitivement arrêté et remplacé par un autre inhibiteur d'aromatase, le lé-(Fémara®) trozole Bozkaya Y et al. In case of anastrozole-related hallucinations, can switching to letrozole be a treatment option? A case report and literature review. Journal of Oncology Pharmacy Practice. avr 2019;25(3):754-757.

DOI : 10.1177/1078155218 762626

CEFTRIAXONE (Rocéphine®)

Vascularite leucocytocla-Dermatologie _ Décrite chez un patient âgé de 61 ans traité pour une infection urinaire initialement par ciprofloxacine puis, en raison de la persistance de la symptomatologie, par ceftriaxone. Au bout de 3 jours de ce traitement, apparition d'une éruption maculopapuleuse purpurique diffuse au niveau des membres inférieurs. Mise en évidence de facteur rhumatoïde et de diminution du complé-Histologiquement, ment. périvasculaires infiltrats avec extravasation de globules rouges et de fragments nucléaires. Dépôts granuleux d'IgM, C3 et fibrinogène au niveau des petits vaisseaux. Evolution favorable dans les 3 jours suivant l'arrêt du traitement par ceftriaxone (et reprise de la ciprofloxacine).

Raina AI et al. Ceftriaxone-Associated Leukocytoclastic Vasculitis. American Journal of Therapeutics.

2018;25(2):e281 -e282. DOI:10.1097/MJT.000000 0000000540

CIPROFLOXACINE (Ciflox®...)

Hyponatrémie - Métabolisme

Par syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) chez une patiente de 87 ans pour le traitement d'une suspicion d'infection urinaire. Deux jours après 1'instauration du traitement, hospitalisation pour coma profond sans anomalie neurologique. Au bilan d'entrée, natrémie à 114 mmol/l (elle était à 134 2 jours plus tôt). Hypoosmolarité au niveau du sérum (242 mOsm/kg) et hyper-osmolarité urinaire (433 mOsm/kg). Fonction rénale normale. La ciprofloxacine per os est remplacée par de la ciprofloxacine i.v. avec perfusion de sérum salé. Légère majoration de la natrémie mais sans que celle-ci ne dépasser puisse mmol/l. Puis, aggravation du coma avec baisse de la natrémie iusqu'à 101 Imagerie **IRM** mmol/l. normale. cérébrale d'anomalie au niveau du LCR. EEG faisant seulement état d'un ralentissement diffus de l'activité cérébrale sans aspects épileptiformes. Changement d'antibiothérapie pour suspicion de pneumopathie d'inhalation, évolution alors favorable. Dès le lendemain, remontée de la natrémie à 122 (134 trois jours plus tard). De très rares cas dans la littérature avec moxifloxacine, lévofloxacine et un avec ciprofloxacine.

Kumar V et al. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Consecutive to treatment with Ciprofloxacin: American Journal of Therapeutics. nov 2018;25(6):e684-e685.

DOI:10.1097/MJT.000000 0000000642

IFOSFAMIDE (Holoxan®)

Polyneuropathie démyélinisante inflammatoire aiguë Neurologie Chez un homme de 67 ans traité pour un cancer du côlon par fluorouracile et oxaliplatine et chez qui, en raison de la découverte d'un liposarcome rétropéritonéal, est associé un traitement par ifosfamide en perfusion i.v. continue. Pendant le déroulement de cette cure de chimiothérapie, sensation de faiblesse et picotements au niveau des membres inférieurs qui attribués sont l'oxaliplatine. Traitement symptomatique. Lors d'une nouvelle cure cette fois seulement à base d'ifosfamide, aggravation des troubles neurologiques et installation progressive

d'une tétraparésie. Bilan EMG en faveur d'une polyneuropathie démyélinisante inflammatoire aiguë avec IRM médullaire normale. Analyse du LCR ne mettant en évidence qu'une protéinorachie. Amélioration de la symptomatologie après arrêt de l'ifosfamide administration d'immunoglobulines i.v. Retour rapide à l'état foncantérieur. tionnel Muzaffar M et al. Acute Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathv Secondary American *Ifosfamide:* Journal of Therapeutics.

2018;25(4):e503 -e505. DOI:10.1097/MJT.000000 0000000594

LACOSAMIDE (Vimpat®)

Hyponatrémie - Métabolisme

Chez une patiente âgée de 80 ans aux antécédents d'AVC ischémique. Crises convulsives tonicocloniques généralisées. Lacosamide utilisée remplacement d'un traitement par lévétiracétam i.v., mal toléré (agitation). Suite à l'administration de lacosamide i.v., amélioration de l'état clinique mais au bout de 3 j, céphalées, vomissements, nausées. Mise alors en évidence d'une hyponatrémie contrastant avec une natriurèse à 135 mmol/l. Hypo-osmolarité

du sérum (266 mmol/kg) et hyperosmolarité urinaire (409 mmol/kg): réduction des apports hydriques. Malgré celle-ci, la natrémie continue à diminuer avec détérioration aiguë de la conscience. Amélioration de l'état clinique et correction de l'hyponatrémie seulement après arrêt du lacosamide.

Gupta SS et al. Lacosamide: Associated Hyponatremia. American Journal of Therapeutics. juill 2018;25(6):e729-e730. DOI:10.1097/MJT.000000 0000000745

PACLITAXEL

Oedème maculaire cys-Ophtalmologie Affection rétinienne décrite chez un patient âgé de 73 ans dans le cadre d'un traitement d'un cancer de prostate. Traité par cures hebdomadaires de paclitaxel avec corticoïdes depuis 12 semaines lorsque s'installe une baisse d'acuité visuelle. Mise en évidence d'un épaississement maculaire bilatéral. Confirmation d'un oedème maculaire cystoïde bilatéral en tomographie par cohérence optique avec mise en évidence d'une fine membrane épirétinienne au niveau d'un des deux yeux. Après arrêt du traitement par paclitaxel, évolution progressivement favorable des aspects d'oedème avec diminution significative de l'épaisseur rétinienne. Au bout de 2 mois, réapparition de l'acuité visuelle antérieure. Complication liée à une rupture de la barrière hémato-rétinienne interne par cytokines proinflammatoires.

Kanakis M et al. Taxane Induced Cystoid Macular Edema: Case Report and Integrated Pathogenic Theory. Current Drug Safety. 17 janv 2019;14(1):43-47. DOI:10.2174/1574886313 666180828163016

PACLITAXEL

Pneumopathie interstitielle Pneumologie **Evaluation** rétrospective sur 4 ans du suivi de 120 patients ayant été traités par paclitaxel pour un cancer du poumon dans un hôpital japonais, de 9 patients qui ont présenté une pneumopathie interstitielle sous la forme de lésions alvéolaires diffuses (7 cas) et de pneumopathies atypiques (2 cas). Survenue de ces cas entre 31 et 211 jours après la mise en route des cures. Dans plusieurs cas, tendance à une évolution favorable sous corticothérapie, mais 5 ont eu une évolution fatale par insuffisance respiratoire. Dans deux cas s'étant améliorés, réapparition de l'atteinte respiratoire à la réintroduction d'une nouvelle cure de paclitaxel Kashiwada T et al. Interstitial lung disease associated with nanoparticle albumin-bound paclitaxel treatment in patients with lung cancer. Japanese Journal of Clinical Oncology. 1 févr 2019;49(2):165-173. DOI:10.1093/jjco/hyy180

PEMBROLIZUMAB (Keytruda®)

Diabète de type 1 fulminant - Endocrinologie Rapporté chez un patient âgé de 82 ans traité depuis 12 mois par des cures de pembrolizumab toutes les 3 semaines pour un cancer du poumon à cellules squameuses. Mise en évidence lors du contrôle biologique avant la 17e cure d'une glycémie à 4,32 g (alors qu'elle était normale lors de la cure précédente). Nécessité du recours à une insulinothérapie.

Saito D et al. Detailed Time Course of Decline in Serum C-Peptide Levels in Anti-Programmed Cell Death-1 Therapy-Induced Fulminant Type 1 Diabetes. Diabetes Care. mars 2019;42(3):e40-e41.

DOI:10.2337/dc18-1673

PHLOROGLUCINOL (Spasfon®...) Angioedème

Chez un patient de 25 ans recevant ce médicament du fait de douleurs abdominales (associées à une lithiase urinaire). Une heure après injection i.v de cet antispasmodique musculo-

trope, gêne respiratoire, obstruction nasale et oedème de la face. l'examen, oedème laryngé. Evolution favorable (après prise en charge initiale en unité de réanimation). Sun L-R et al. Laryngeal Edema Caused Phloroglucinol: American Journal of Therapeutics.

2018;25(6):e747 -e748. DOI:10.1097/MJT.000000 0000000758

RIVAROXABAN (Xarelto®)

Ictère - Hépato-gastroentérologie

Lié à une cholestase intra hépatique rapporté chez un patient de 69 ans recevant cet anticoagulant oral direct pour une thrombose veineuse profonde. Pas d'antécédent particulier, pas de notion d'éthylisme. Biologiquement, augmentation des phosphatases alcalines, des transaminases, hyperbilirubinémie totale et directe. Bilan étiologique négatif. Imagerie des voies biliaires sans anomalie. Le traitement par rivaroxaban est alors arrêté (remplacé l'administration d'HBPM). Biopsie hépatique en faveur d'une stéatose. Amélioration du bilan hépatique dans la semaine suivante puis normalisation de celui-ci.

Krishnan P et al. Rivaroxaban Associated Cholestatic Jaundice. American Journal of Therapeutics. août 2018;25(4):e500-e501. DOI:10.1097/MJT.000000 0000000588

SALBUTAMOL (Ventoline®)

Brûlures cutanées - Dermatologie

Cas rapporté chez un patient de 22 ans : brûlures réalisées volontairement sur la peau par applications d'un inhalateur de salbutamol pour réaliser des inscriptions. Aspect de macules bien délimitées avec zones dépigmentées hyperpigmentation avec centrale. Après arrêt de cette pratique, les lésions ont disparu progressivement sans aucune séquelle visible à 2 mois. A rapprocher d'un cas déclaré en 2009 au CRPV d'Amiens et ayant fait l'objet d'une publication (Thérapie 2012: 67: 59-61). Charlier P et al. Jailhouse self-induced lesions misuse of salbutamol inhaler. International Journal of Dermatology. 6 2019;1-2. mars DOI:10.1111/ijd.14434





CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

CHU Amiens Picardie Site Sud 1 rond-point du professeur **Christian Cabrol** 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. Gilliot
- 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 et une fiche de déclaration sont disponibles sur notre site web:

regional-de-

pharmacovigilance-amiens

Reflets de la littérature : https://www.zotero.org/vigip

SOMMAIRE

I -	INFORMATIONS	DE	L'ANSM,	DE	l'EMA,	DE	L'HAS	ET	DE
L'INDUSTRIE PHARMACEUTIOUE									

A- Alemtuzumab (Lemtrada®) des effets indésirables graves à l'origine de restrictions de son utilisation dans la sclérose en plaques......

B- De nouvelles mesures pour renforcer l'information et prévenir le risque de méningiome sous acétate de cyprotérone aux doses de 50 et 100 mg (Androcur® et génériques)

C- L'utilisation des anticoagulants oraux directs (AOD) n'est pas recommandée chez les patients présentant un syndrome des antiphospholipides

D- Retrait du marché du Décontractyl® (méphénésine)......

E- Des restrictions dans l'utilisation de tofacitinib (Xeljanz®) chez les patients à risque élevé d'embolie pulmonaire........

F- Olaparib (Lynparza®) : les formes gélules et comprimés ne peuvent être remplacées l'une par l'autre......

G- Ne pas associer Entresto® (sacubitril-valsartan) et IEC : risque d'angioedème.....

H- Ne pas confondre LYTOS et LITHOS. Signalement d'une nouvelle erreur.

I- Les spécialités à base de flurbiprofène utilisées dans le traitement symptomatique des maux de gorge aigus chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans en pastille à sucer (Stréfen® et génériques) désormais à prescription obligatoire

J- Résultats finaux de l'étude pharmaco-épidémiologique (Epiphare) comparant les deux formules de Lévothyrox.....

K- La dompéridone (Motilium® et génériques) ne doit plus être utilisée chez les enfants de moins de 12 ans......

II- EFFETS INDESIRABLES CARDIOVASCULAIRES DES INHIBITEURS DE POINTS DE CONTROLE DE L'IMMUNITÉ

8

III- RISQUE SUICIDAIRE SOUS GABAPENTINOIDES, RISQUE CONFIRMÉ POUR LA PRÉGABABLINE (Lyrica®) MAIS PAS POUR LA GABAPENTINE (Neurontin®) CHEZ LES ADOLESCENTS ET ADULTES JEUNES

10

IV- 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).

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

A- Alemtuzumab (Lemtrada®) des effets indésirables graves à l'origine de restrictions de son utilisation dans la sclérose en plaques

L'Agence Européenne du médicament (EMA) analyse actuellement le rapport bénéfice-risque d'un des nouveaux médicaments de la sclérose en plaques, l'alemtuzumab. Ce dernier est un anticorps monoclonal ciblant la glycoprotéine CD52 présente à la surface des lymphocytes B et T périphériques dont l'indication est le traitement de formes actives de SEP rémittente-récurrentes (SEP-RR).

La réévaluation par l'EMA est justifiée par la remontée de **notifications d'effets in- désirables graves imputables à ce médi- cament**: accidents cardiovasculaires sévères, hépatites auto-immunes et lymphohistiocytoses hémophagocytaires, hémorragies alvéolaires pulmonaires, dissections artérielles cervico-céphaliques... auxquels on peut ajouter des cas d'hémorragies intracérébrales survenues lors de la 1ère semaine de traitement comme rapporté au dernier congrès de l'American Academy of Neurology qui vient de se tenir à Philadelphie.

clusions de l'EMA, l'ANSM demande à ce que les nouveaux traitements soient réservés à des patients atteints de SEP-RR, restent très active, malgré un traitement bien conduit avec au moins deux autres traitements de fond, ou chez des patients adultes atteints de SEP-RR très active pour lesquels tout autre traitement de fond est contre-indiqué ou inadapté. Une surveillance étroite des patients, en particulier de leur pression artérielle pendant s'impose la perfusion d'alemtuzumab. Si des changements cliniquement significatifs sont observés au niveau des fonctions vitales, l'interruption de

Dans l'immédiat et dans l'attente des con-

la perfusion et une surveillance supplémentaire, y compris la réalisation d'un ECG, doivent être envisagées. Avant et pendant le traitement, la fonction hépatique doit être évaluée, en cas de symptômes d'atteinte hépatique ou d'autres réactions immunitaires graves, le traitement doit uniquement être ré-administré après une évaluation rigoureuse. Les patients doivent être informés qu'ils doivent consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des symptômes cliniques ou des signes d'atteinte hépatique survenant dans les quelques jours après la perfusion.

ANSM – Alemtuzumab (LEMTRADA): Restrictions d'utilisation en raison d'effets indésirables graves. Lettre aux professionnels de santé 30 avril 2019.

B- De nouvelles mesures pour renforcer l'information et prévenir le risque de méningiome sous acétate de cyprotérone aux doses de 50 et 100 mg (Androcur® et génériques)

Celles-ci font suite à la communication de l'ANSM fin août 2018 de l'étude qu'elle avait menée avec l'Assurance Maladie en collaboration avec l'Hôpital Lariboisière et qui confirmait la dose dépendance du risque de survenue d'un méningiome justifiant une prise en charge neurochirurgicale (cf VigipharmAmiens de sept-oct 2018).

Cette étude dont les résultats finaux viennent d'être publiés portait sur 279 678 femmes exposées à l'acétate de cyprotérone entre 2007 et 2014 avec évaluation de survenue chez ces femmes de méningiomes sur un suivi de 7 ans. Il ressort de cette étude qu'il existe une relation dose-effet indiscutable. Ainsi, pour des doses cumulées supérieures à 60 g (50mg/j 20 j/mois pendant 5 ans), le risque de survenue de méningiome est multiplié par 28. En dessous d'une prise cumulée de 12 g (50 mg/jour 20 j/mois pendant 1 an), il n'y a pas d'augmentation significative du risque. Le risque est multiplié par 6,4 entre 12 et

36 g de prise cumulée et de 12 entre 36 et 60 g.

Le 18 juin 2019, était présentée au Comité Technique de Pharmacovigilance par le CRPV de Paris-Fernand Vidal, l'analyse des 298 cas déclarés entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 octobre 2018. La plupart de ces déclarations (78 %) ont été faites en 2018 et proviennent de patient(e)s dans plus de la moitié des cas. Dans un tiers des déclarations, le diagnostic de méningiome a été effectué avant 2014 et remonte pour certains jusqu'en 1995.

Les résultats de l'enquête de pharmacovigilance sont cohérents et complémentaires avec ceux de l'étude épidémiologique réalisée par l'Assurance Maladie. Dans plus de la moitié des cas, l'utilisation de l'acétate de cyprotérone est réalisée hors AMM (acné et/ou contraception dans 56 % de ces cas). Dans 67 % des cas, la localisation préférentielle des méningiomes était la base du crâne. La durée moyenne d'exposition était de 14,7 ans.

Cette enquête a également fait état de

quelques cas de méningiomes diagnostiqués pendant la grossesse alors même que le traitement avait été arrêté plusieurs années auparavant. Le contexte particulier de survenue et la sévérité de ces cas pose la question de la conduite à tenir chez les femmes envisageant une grossesse après un traitement par acétate de cyprotérone. Une fiche d'information sur le risque de méningiome sous Androcur® et générique devra désormais être remise à la patiente par le prescripteur. Une attestation **d'information** sur ce risque et les mesures qui s'imposent pour le limiter devra être remplie annuellement et signée par le médecin et sa patiente. Cette attestation cosignée doit être présentée au pharma**cien** pour que ce dernier puisse délivrer le médicament.

Les points suivants s'imposent maintenant, doivent être connus des prescripteurs et explicités auprès des patientes

- La contre-indication du traitement en cas d'antécédent ou d'existence de méningiome (à rechercher systématiquement par IRM avant de débuter le traitement)
- Les symptômes devant faire évoquer un méningiome sous traitements (céphalées, troubles de la vision, du langage, crises d'épilepsie)
- Réévaluation par le prescripteur de façon annuelle du rapport bénéfice/risques du traitement
- La réalisation d'une IRM 5 ans après le début du traitement puis s'il est poursuivi tous les 2 ans
- L'arrêt impératif du traitement en cas de découverte d'un méningiome.

Des courriers individualisés d'information cosignés par l'Assurance Maladie et l'ANSM ont été adressés aux médecins et aux patient(e)s ayant respectivement prescrit ou reçu de l'Androcur® au cours des 24 derniers mois. Il y est par ailleurs rappelé que des indications hors AMM telles que l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme modéré sont à proscrire et que l'utilisation de l'acétate de cyprotérone chez l'enfant et la femme ménopausée n'est pas recommandée.

La présentation de l'attestation d'information sera une condition obligatoire à la délivrance des médicaments à base de 50 ou 100 mg de cyprotérone en pharmacie. Cette mesure concernant la délivrance du médicament entre en application à compter :

- Du 1^{er} juillet 2019 pour les nouvelles prescriptions.
- Du 1er janvier 2020 pour les renouvellements

Pour rappel, les indications thérapeutiques de l'acétate de cyprotérone sont :

ANDROCUR 50 mg et ses génériques

- Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathiques, syndrome des ovaires polykystiques) lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psychoaffective et sociale.
- Traitement palliatif antiandrogénique du cancer de la prostate

ANDROCUR 100 mg (non commercialisé), ses génériques dont 7 commercialisés

- Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate
- Réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique.

ANSM. Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme. Etude pharmacoépidémiologique de cohorte à partir des données du SNDS. Rapport final juin 2019 sur le site de l'ANSM à partir du 09/07/2019.

ANSM – Acétate de cyprotérone sous forme de comprimés dosés à 50 ou 100 mg (Androcur et ses génériques: mesures pour renforcer l'information sur le risque de méningiome. Point d'information 12/06/2019.

ANSM – Acétate de cyprotérone (Androcur et ses génériques) et risque de méningiomes, résultats de l'enquête de pharmacovigilance. 24 juin 2019.

C- L'utilisation des anticoagulants oraux directs (AOD) n'est pas recommandée chez les patients présentant un syndrome des antiphospholipides

Cette recommandation a été faite au vu des résultats de l'étude TRAPS comparant le rivaroxaban (Xarelto®) à la warfarine (Coumadine®) chez des patients aux antécédents de thrombose avec diagnostic posé de syndrome des antiphospholipides (3 tests antiphospholipides positifs: anticoagulant circulant lupique, anticorps anticardiolopides et anticorps anti- β 2 glycoprotéine1).

Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'un excès d'évènements thromboemboliques dans le groupe rivaroxaban (4,2 % des patients sous AOD: 4 AVC ischémiques et 3 infarctus du myocarde contre 0 sous AVK, et 7 % d'hémorragies majeurs sous rivaroxaban versus 3 % sous AVK). Il n'y a pas de données concernant les autres AOD (1 étude seulement avec apixaban en cours).

Il est recommandé d'envisager de remplacer les AOD pour des AVK chez les patients présentant un syndrome des antiphospholipides recevant ces traitements pour prévenir une récidive d'accidents thrombo-emboliques chez les patients à haut risque de thrombose.

ANSM – Lettre aux professionnels de santé AOD et syndrome des antiphospholipides 24 mai 2019

D- Retrait du marché du Décontractyl® (méphénésine)

Décontractyl® était un médicament sur prescription médicale facultative, existant sous forme de comprimés à 500 mg disponible depuis 1949 (d'abord visa puis AMM en 1998) indiquée comme traitement d'appoint chez l'adulte des contractures musculaires douloureuses, ainsi que sous forme de baume en traitement d'appoint des douleurs musculaires de l'adulte (visa en 1955 et AMM validée en 1996).

Le rapport bénéfice-risque de ces spécialités s'est avéré défavorable avec effets indésirables dont les notifications se sont multipliées, cas d'abus et de dépendance ainsi que de sensations vertigineuses et des réactions anaphylactiques pour la forme comprimé, sensations de brûlure et érythème avec la forme baume (des cas survenus chez des enfants par transfert à partir d'un adulte par contact cutané).

Le retrait d'AMM est effectif depuis le 28 juin 2019. Il n'existait pas de preuve objective d'efficacité et, en 2017, la commission de suivi entre les bénéfices et les risques des produits de santé avaient conclu à un rapport bénéfice-risque défavorable.

ANSM Décontractyl® (méphénésine): retrait des autorisations de mise sur le marché à compter du 28 juin 2019. Point d'information 21/06/2019.

E- Des restrictions dans l'utilisation de tofacitinib (Xeljanz®) chez les patients à risque élevé d'embolie pulmonaire

Ce risque qui a été mis en évidence dans une étude clinique avait été évoqué dans le VigipharmAmiens d'avril 2019 avec ce médicament, inhibiteur puissant de Janus kinases indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la rectocolite hémorragique, pouvait multiplier par 5 le risque d'embolie pulmonaire et de mortalité.

En attendant les résultats de l'évaluation menée pour l'EMA, l'ANSM demande à ce que les médecins prescripteurs informent leurs patients de ce risque et de les sensibiliser aux signes devant faire évoquer un tel effet indésirable (gêne respiratoire de survenue brutale, douleur thoracique, hypersudation, cyanose...) La posologie de 10 mg 2/j est celle recommandée dans l'indication de la rectocolite hémorragique. Il est désormais contre-indiqué en cas de facteurs de risque de thrombose veineuse (contraception orale combinée, traitement hormonal substitutif de la

ménopause, antécédent thromboembolique veineuse, ...).

La dose de 5 mg 2/j qui est celle retenue dans l'indication polyarthrite rhumatoïde et rhumatisme psoriasique doit être respectée.

ANSM 6 Xeljanz (Tofacitinib): ne plus prescrire 10 mg deux fois par jour chez les patients ayant un risque élevé d'embolie pulmonaire lettre aux professionnels de santé 28 mai 2019.

F- Olaparib (Lynparza®) : les formes gélules et comprimés ne peuvent être remplacées l'une par l'autre

L'olaparib est un puissant inhibiteur de PARP 1,2 et 3, poly (ADP-ribose) polymérase, utilisé pour son effet sur la croissance de certaines lignées tumorales. Celui-ci a d'abord été disponible sous forme **de gélules à 50 mg**, dans les cancers épithéliaux séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéaux primitifs avec mutation BRCA et sensible aux sels de platine. La nouvelle formulation **(comprimés pelliculés 150 et 100 mg)** n'est pas substituable à l'ancienne (gélules à prendre 1 heure après le repas) en raison de différences possibles de biodisponibilité (risques de sous et de surdosage).

Il est de ce fait recommandé afin d'éviter d'éventuelles erreurs, pour les prescripteurs de bien spécifier la formulation et le dosage de Lynparza® et pour les pharmaciens de s'assurer que la formulation et la dose correcte sont dispensées aux patients.

ANSM – LYNPARZA (Olaparib) : Comprimés et gélules NE sont PAS substituables – Risques d'erreurs médicamenteuses en lien avec une nouvelle forme pharmaceutique (Lettre aux professionnels de santé, 11 juin 2019).

G- Ne pas associer Entresto® (sacubitrilvalsartan) et IEC : risque d'angioedème.

L'Entresto® est l'association d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (valsartan) avec le sacubitril, promédicament dont le métabolite inhibe l'endopeptidase neutre (NEP ou néprilysine) enzyme qui dégrade non seulement les peptides natriurétiques mais également de nombreux autres peptides vasodilatateurs comme la bradykinine, la substance P, le CGRP (calcitonin gene related peptide)... le risque d'angioedème sera majoré en d'association à un IEC qui est une autre peptidase (non spécifique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) en particulier pour augmentation des taux de bradykinine.

Le CRPV de Toulouse est responsable du suivi national de ce nouveau médicament dont le bénéfice dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque par dysfonction systolique a été démontré. La seconde évaluation de suivi de ce médicament fait état de 11 cas d'interaction Entresto®-IEC à l'origine d'angioedème (entre 1/9/17 et 31/8/18).

Le CRPV de Toulouse souhaite rappeler le risque accru d'angioedème en cas d'association d'Entresto® avec un IEC (association contre-indiquée) et l'absolue nécessité de respecter le délai de 36 heures entre la dernière prise d'IEC et l'initiation d'Entresto® ou entre l'arrêt d'Entresto® et la reprise d'IEC.

CRPV de Toulouse second suivi national de pharmacovigilance sacubitril + valsartan Entresto® mai 2019. BIP du 31/06/2019.

H- Ne pas confondre LYTOS et LITHOS. Signalement d'une nouvelle erreur.

En raison d'un nouveau cas de confusion entre le médicament LYTOS (clodronate de sodium, biphosphonate utilisé en relais de la forme iv dans le traitement des hypercalcémies malignes et dans celui des ostéolyses avec ou sans hypercalcémie) et le complément alimentaire LITHOS apportant du potassium et du magnésium avec une allégation thérapeutique dans les pertes hydriques importantes par hypersudation, hyperdiurèse et diarrhée, l'ANSM rappelle le risque d'erreur pour laquelle une information a déjà été diffusée en 2017 (cf VigipharmAmiens d'août 2017).

Il est recommandé aux prescripteurs de mentionner systématiquement sur l'ordonnance la DCI du LYTOS (clodronate) en plus du nom de spécialité (ce qui doit en fait maintenant être imposé réglementairement), et pour le LITHOS d'ajouter complément alimentaire (et de mentionner à titre de conseil) et aux pharmaciens en cas de doute particulier si écriture peu lisible, de vérifier la prescription auprès du médecin, d'échanger avec le patient sur l'indication...

ANSM, ANSES – Attention aux confusions entre le médicament Lytos –clodronate de sodium tétrahydraté) et le complément alimentaire Lithos (citrate de potassium et de magnésium) 19 juin 2019

I- Les spécialités à base de flurbiprofène utilisées dans le traitement symptomatique des maux de gorge aigus chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans en pastille à sucer (Stréfen® et génériques) désormais à prescription obligatoire

Cette décision porte sur les pastilles à sucer dosées à 8,75 mg, maintenant de liste II et fait suite notamment aux informations diffusées le 18 avril dernier sur le risque de

complications infectieuses pouvant être graves des AINS en cas de douleur et/ou fièvre en particulier dans le contexte d'infections dites courantes (cf Vigipharm Amiens d'avril 2019).

Cette thématique sera d'ailleurs abordée lors de notre journée régionale de pharmacovigilance le 17/10/2019.

Arrêté du 20 mai 2019 modifiant les exonérations à la réglementation des substances vénéneuses. Flurbiprofène pastille à sucer (journal officiel du 22 mai 2019 – texte 14).

J- Résultats finaux de l'étude pharmacoépidémiologique (Epiphare) comparant les deux formules de Lévothyrox

L'ANSM vient de rendre publics les résultats d'une étude pharmacoépidémiologique menée à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS anciennement SNIIRAM, qui regroupe l'ensemble des données de l'Assurance Maladie concernant les remboursements de soins de santé et d'hospitalisation) évaluant les conséquences du passage à la nouvelle formule du Lévothyrox.

Ont été évaluées les données de deux groupes de plus d'un million de patients, le premier ayant bénéficié d'au moins une délivrance de Lévothyrox au cours des mois d'avril, mai ou juin 2016 (= Lévothyrox ancienne formule) et le 2ème d'une délivrance au cours des mêmes mois 2017 (= Lévothyrox nouvelle formule disponible depuis mars 2017). Les patients étaient suivis de leur date d'inclusion jusqu'au 31/12 de l'année correspondante. La durée moyenne du suivi était dans les deux groupes de 7,5 mois.

Les résultats font état d'une moindre fréquence de maintien du traitement par Lévothyrox avec la nouvelle formule (80 %) par rapport à l'ancienne (97 %) (mais disponibilité d'autres spécialités de lévothyroxine qu'à partir d'octobre 2017). Il est également fait état d'une augmentation des

dosages de TSH (+ 31 %), augmentation attendue du fait des recommandations de suivi de l'équilibre thyroïdien après le changement de formule. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation des hospitalisations, des décès ou des arrêts de travail d'au moins 7 jours.

En revanche, il est mis en évidence une augmentation des recours des consultations médicales (+ 2 %), essentiellement sur la période d'août à septembre 2017 ainsi qu'une majoration relative de la consommation de certains médicaments comme les benzodiazépines. Il est fait un rapprochement avec ce qui s'est passé en Nouvelle Zélande en 2008 lorsque la formulation de la lévothyroxine avait été modifiée avec, comme en France, une information sur ce changement passée relativement inaperçue d'où l'étonnement des patients. Il est par ailleurs fait état du fait que la nouvelle formule Lévothyrox avait été mise récemment sur le marché (en 2018) en Suisse et en Turquie sans augmentation des signalements d'effets indésirables.

Il est conclu en l'absence d'argument en faveur d'une toxicité spécifique à la nouvelle formule.

ANSM. Lévothyrox et médicaments à base de lévothyroxine: rapport final de l'étude de pharmaco-épidémiologie à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS). Point d'information – 13/06/2019

K- La dompéridone (Motilium® et génériques) ne doit plus être utilisée chez les enfants de moins de 12 ans

Cette restriction dans l'utilisation de cet antiémétique fait suite à la réévaluation demandée par l'EMA de ce médicament pour confirmer son efficacité chez l'enfant. Les résultats de cette étude n'ont pas objectivé de différence d'efficacité par rapport à un placebo.

Il est de ce fait demandé à réserver l'utilisation de ce médicament aux adultes et adolescents de plus de 12 ans et pesant plus de 35 kg. Sont à cette occa-

sion rappelés les principes de bon usage de la dompéridone (indication limitée au soulagement des symptômes de type nausées et vomissements, durée de traitement la plus courte possible généralement une semaine, la dose maximale 10 mg X 3/jours, contre-indications dans les situations à risque d'allongement de l'espace QT (pathologies cardiaques, interactions médicamenteuses...)

ANSM. La dompéridone (Motilium® et génériques) ne doit plus être utilisée chez

l'enfant de moins de 12 ans. Point d'information 28/06/2019.

II- EFFETS INDESIRABLES CARDIOVASCULAIRES DES INHIBITEURS DE POINTS DE CONTROLE DE L'IMMUNITÉ

Les nouvelles immunothérapies agissant par inhibition des points de contrôle de l'immunité cellulaire (« immune checkpoint inhibitors ») constituent l'un des axes thérapeutiques les plus prometteurs dans le domaine des traitements anticancéreux. avec des bénéfices maintenant bien démontrés d'abord dans la prise en charge du mélanome malin, puis dans celle des cancers pulmonaires et maintenant de nombreux autres types de cancers (avec des améliorations très significatives de la survie des patients). Il s'agit de molécules permettant de lever la défense des cellules tumorales contre les lymphocytes T, laquelle permet la prolifération des cellules tumorales et leur dissémination métastatique.

Ces inhibiteurs sont des anticorps dirigés contre différents antigènes au niveau des lymphocytes T (anti-CTLA-4 « cytotoxine T lymphocyte associated antigen » dont l'ipilimumab (Yervoy®), anti-récepteurs PD (programmed death) 1 ou dirigés contre le ligand du PD1 (anti-PDL1). Les principaux anti PD1-sont le nivolumab (Opdivo®) et le pembrolizumab (Keytruda®), les anti-PDL1, l'atézolizumab (Tecentriq®), le durvalumab (Imfinzi®), l'avélumab (Bavencio®).

La levée des freins qui bloquent les lymphocytes T peut ne pas concerner que les cellules tumorales mais également être responsable d'une suractivation du système immunitaire envers des cellules des tissus non tumoraux, d'où des effets indésirables de mécanisme auto-immun concernant de nombreux systèmes physiologiques (voir VigipharmAmiens de sept-oct 2017). Parmi ceux-ci, une place particulière peut être réservée aux complications cardiovasculaires en raison de leur sévérité potentielle. Plusieurs publications récentes se sont intéressées à ce type d'effets indésirables (dont un nombre significatif d'évolution fatale).(1)

L'étude de Salem SE et coll de la Pitié Salpetrière (2) repose sur l'analyse de la base de données de pharmacovigilance de l'OMS (Vigibase). Les auteurs ont comparé 31 321 effets indésirables observés jusqu'au 02/01/2018 sous inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité à plus de 16 millions d'effets indésirables rapportés avec d'autres médicaments et calculé des reporting odds ratios (ROR) qui sont des approches du risque relatif. Le risque de myocardite (ROR de 11,2) apparaît important en particulier sous anti-PD1 ou anti-PD-L1 et plus encore en cas d'association de deux inhibiteurs de check-point.

Le risque de péricardite est également majoré (ROR 3,8) surtout avec les anti-PD1 et anti-PDL1 ainsi qui celui de vascularite (ROR 1,6), dont surtout la maladie de Hor-

ton (ROR 13) observé plutôt avec les anti-CTLA-4.

Ces complications étaient sévères dans plus de 80 % des cas et ont conduit au décès dans 50 % des cas pour les myocardites (66 % des cas en cas d'association de deux inhibiteurs), dans 21 % pour les maladies péricardiques et 6 % pour les vascularites. Ces atteintes sont survenues précocement, délai médian de 30 jours pour les myocardites et les atteintes péricardiques et 55 jours pour les vascularites. Dans quelques cas, ces toxicités sont survenues dans les suites proches de la première dose.

Ces atteintes myocardiques correspondent pour l'essentiel à des tableaux de myocardite qui vont de l'évaluation asymptomatique des taux de biomarqueurs (en particulier taux de troponine) à des myocardites dites fulminantes avec choc cardiogénique par effondrement de la fonction contractile et des troubles du rythme qui peuvent être supraventriculaires ou ventriculaires ainsi que des troubles de la conduction auriculoventriculaire. Dans le tissu myocardique, peuvent être mis en évidence sur le plan histologique des signes de fibrose avec infiltration par des lymphocytes T et des macrophages.

Il existe peu de données concernant l'incidence de survenue de ces complications. Un registre prospectif concernant 8 sites a été créé aux USA (3). Sur 964 patients traités par ce type d'immunothérapie, la prévalence de myocardites était retrouvée à 1,14 %. Le délai d'apparition de celles-ci était en movenne de 34 jours. Le fait d'associer deux types de ces immunothérapies de même que l'existence d'un diabète ont été retrouvé comme facteur favorisant le risque d'atteinte cardiaque.

Les recommandations vont dans le sens d'une détection la plus précoce possible de ce type d'atteintes (et leur prise en charge incluant une corticothérapie à fortes doses). Il n'y a pas d'élément actuellement connu permettant d'identifier les patients à risque. Il a en particulier été signalé que l'existence d'une fraction d'injection VG

normale et d'un ECG normal avant traitement ne réduisait pas le risque de voir survenir ce type de complication.

- 1 Lyon AR et coll immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity Lancet Oncol 2018; 19: e447-58
- 2 Salem SE et coll cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational retrospective pharmacovigilance study Lancet Oncol 2018; 19:1579-89
- 3 Mahmood SS et coll Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors J Am Coll Cardiol 2018; 71: 1755-64

III- RISQUE SUICIDAIRE SOUS GABAPENTINOIDES, RISQUE CONFIRMÉ POUR LA PRÉGABABLINE (Lyrica®) MAIS PAS POUR LA GABAPENTINE (Neurontin®) CHEZ LES ADOLESCENTS ET ADULTES JEUNES

Les gabapentinoïdes (gabapentine, Neurontin®, et prégabaline, Lyrica®) sont indiqués dans le traitement des crises épileptiques partielles, des douleurs neuropathiques avec en plus pour la prégabaline, celui des troubles anxieux généralisés (et aux USA celui de la fibromyalgie) et

La prescription de ces médicaments a nettement augmenté au cours des dernières années avec une inquiétude sur un risque de surutilisation et sur le profil des effets indésirables de ces médicaments.

Une étude de cohorte a été réalisée en Suède pour essayer d'apporter des réponses à ces questions. Cette étude a inclus 91 973 patients dont les données ont été collectées de 2006 à 2013.

Il ressort de cette étude que globalement le risque de tentative de suicide et de décès par suicide est majoré avec ces médicaments (+ 26 %), celui du surdosage non intentionnel de 24 %, celui de blessures de 22 % et celui d'accidents de la route et d'infraction de 13 %. En fait, lorsque ces molécules sont analysées individuellement, la prégabaline est associée à une augmentation de tous ces risques, la gabapentine étant liée quant à elle à une réduction de ces risques ou à une augmentation non significative de ces derniers.

Il est par ailleurs mis en évidence que ces risques ne sont particulièrement majorés que chez les patients les plus jeunes (15-24 ans).

Molero Y et coll; Associations between gabapentinoids and suicidal behaviour, unintentional overdoses, injuries, road traffic incidents, and violent crime: population based cohort study in Sweden. BMJ 2019; 365:12147

IV- REFLETS DE LA LITTERATURE

ABIRATERONE ACETATE (Zytiga®)

Hépatite fulminante - Hépato-gastro-entérologie Rapportée chez un patient âgé de 73 ans traité pour cancer de prostate métastatique résistant à la castration. Survenue 7 à 8 semaines après instauration de ce traitement d'un ictère et d'une anorexie. Bilan biologique concluant à une insuffisance hépatocellulaire avec cytolyse marquée (taux très élevés de transaminases). Au scanner puis IRM, infiltration graisseuse hétérogène du foie avec épanchement périhépatique. Signes de cholestase à la biopsie. Evolution fatale dans un tableau d'insuffisance hépatique sévère.
Singh P et al. Abiraterone associated fulminant liver failure. American Journal of Therapeutics. juill 2018;25(4):e505-e506.

ADALIMUMAB (Humira®) Encéphalopathie - Neurologie

Décrite chez une patiente âgée de 58 ans recevant cet anti-TNF pour une maladie de Crohn depuis 6 mois (en association à un traitement antérieur par azathioprine). Apparition de céphalées puis de troubles sensoriels, de l'équilibre, hyperesthésie. Ensuite, apparition de troubles confusionnels et de la parole. Episodes de tachycardie, hypotension artérielle. Mise en évidence dans le LCR d'anticorps anti-récepteurs NMDA (récepteurs impliqués dans les impulsions électriques au niveau du cerveau et intervenant dans de nombreuses fonctions: jugement, perception de la réalité, mémorisation...) Arrêt des traitements, mise sous rituximab et ensuite évolution favorable.

Noble GP et al. Anti-NMDAR encephalitis in a patient with Crohn disease receiving adalimumab. Neurology Neuroimmunology and NeuroInflammation. sept 2018;5(5).

AMIODARONE (Cordarone®)

Pneumopathie aiguë à éosinophiles - Pneumologie

Décrite chez un patient de 75 ans traité par amiodarone pour une fibrillation auriculaire dans les suites de la prise en charge d'un syndrome coronarien aigu survenu 4 semaines plus tôt (i.v puis per os). Apparition

d'une toux non productive et mise en évidence à la radio d'une opacité pulmonaire qui n'existait pas jusque-là. Aggravation progressive de la toux avec douleur thoracique. Hyperéosinophilie, apparition d'opacités bilatérales à aspect en verre dépoli. Au lavage broncho-alvéolaire. 400 cellules/µl dont 80 % d'éosinophiles. Evolution favorable de l'atteinte pulmonaire sous corticothérapie qui initialement s'était aggravée malgré l'arrêt de l'amiodarone (longue demi-

LeVee A et al. Eosinophilic pneumonia: A rare manifestation of amiodarone toxicity diagnosed using traditional bronchoscopy. Respiratory Medicine Case Reports. 2019;27:100856.
DOI:10.1016/j.rmcr.2019.100856

APIXABAN (Eliquis®) Eruption cutanée - Dermatologie

Rapportée chez une patiente insuffisante rénale stade IV avec HTA, fibrillation auriculaire et diabète de type 2. Développement sous apixaban d'une éruption érythémateuse diffuse. Progression des lésions malgré traitement corticoïde. Aspect à la biopsie de spongiose avec infiltration inflammatoire par éosinophiles, neutrophiles et télangiectasies. Evolution progressivement favorable à l'arrêt.

Aalaei-Andabili SH et al. An Adult Woman With Stage 4 Chronic Kidney Disease and a Diffuse Rash. JAMA Cardiology. 1 mai 2019;4(5):492. DOI:10.1001/jamacardio.20 19.0635

ATORVASTATINE (Tahor®)

Myopathie nécrosante auto-immune – Médecine Interne

Décrite chez une patiente âgée de 70 ans hospitalisée pour sensation de faiblesse musculaire d'aggravation progressive depuis 6 mois. Elle était traitée depuis de nombreuses années par atorvastatine, traitement qu'elle venait tout juste d'interrompre en raison d'une élévation des transaminases. Dans le bilan, élévation des CPK et mise en évidence d'anticorps contre l'HMG CoA réductase. A la biopsie musculaire, aspect de nécrose et phagocytose. Récupération de force motrice après traitement par immunoglobulines. Abid H et al. Autoimmune necrotizing myopathy after statin discontinuation. BMJ Case Reports. mai 2019;12(5):e229656. DOI:10.1136/bcr-2019-229656

CARBAMAZEPINE (Tégrétol®)

Interaction médicamenteuse avec le rivaroxaban

- Interactions
Publication d'une série de 7
cas de patients présentant
des concentrations très
basses de rivaroxaban
après mise en route d'un
traitement par carbama-

zépine. Dans 4 cas, récidive sous rivaroxaban d'accidents thromboemboliques. Les auteurs rapportent que les concentrations de l'AOD peuvent être réduites de 80 % voire davantage. La notion d'un risque de réduction des concentrations de rivaroxaban en cas d'association avec un inducteur enzymatique du CYP 3A4 figure dans le RCP. Il est cité l'exemple de la rifampicine qui peut réduire de 50 % l'aire sous la courbe de cet AOD. Il est également indiqué que le risque existe pour tous les inducteurs puissants Du CYP3A4 et que ceux-ci doivent être évités à moins que le patient ne bénéficie d'une surveillance étroite. Bortz H et al. Increasing Understanding Regarding the Risk of Concomitant Use of Carbamazepine and Direct Oral Anticoagulants. Journal of Pharmacy Practice. avr 2019;32(2):123 -125. DOI:10.1177/08971900187 86837

CYTARABINE (Aracytine®...)

Syndrome de l'oreille rouge - Dermatologie Erythème avec sensation de brûlure (syndrome très rare décrit en particulier dans la polychondrite atrophiante). Ici rapporté chez une patiente de 36 ans traitée par cytarabine pour une leucémie aiguë myélocytaire. Apparu au 4ème jour d'une première cure. Disparition

dans la semaine suivant la fin de la cure. Puis réapparition à l'occasion d'une reprise du traitement. Sahu KK et al. ARA-C RELATED RED EAR SYNDROME. Ear, Nose & Throat Journal. mars 2019;98(3):169-170. DOI:10.1177/01455613198 31270

DASATINIB (Sprycel®) Syndrome néphrotique -Néphrologie

Chez un patient de 40 ans traité pour une leucémie lymphoïde chronique. Evolution rapidement favorable de l'hémopathie mais installation au bout de 3 mois de traitement d'une protéinurie sévère (12,5 g/g de créatinine) avec hypoalbuminémie et hématurie microscopique associée à une cylindrurie. Dans les suites, arrêt du traitement justifié par une pancytopénie. Evolution favorable après remplacement du dasatinib par nilotinib.

Ochiai S et al. Dasatinibinduced nephrotic syndrome in a patient with chronic myelogenous leukemia: a case report. BMC Nephrology [Internet]. mars 2019 [cité 1 juill 2019];20(1). Disponible sur:

https://bmcnephrol.biomedc

tral.com/articles/10.1186/s 12882-019-1273-6DOI:10.1186/s12882-019-1273-6

DOMPERIDONE (Motilium®,...) Dyskinésies tardives -

Neurologie Décrites chez un patient éthylique chronique âgé de 59 ans traité depuis plus d'un an par dompéridone 15 mg/j pour nausées, vomissements liés à une gastroparésie diabétique. Survenue soudaine de mouvements involontaires non rythmés par les prises d'alcool. Avec clignement des veux, ouverture de bouche avec protrusion de langue, dorsiflexion des chevilles... Persistance après correction d'une hyperglycémie chez ce patient diabétique. Hypersignal de la substance blanche à l'IRM cérébrale, dissociation albumino-cytologique (considérées comme témoignant d'une perméabilité de la barrière hématoencéphalique). Le traitement par la dompéridone est alors interrompu et les mouvements involontaires disparaissent les jours suivants.

Kanzaki A et al. Severe tardive dyskinesia induced by domperidone in presenile and non-dementia type 2 diabetes man with alcohol misuse showing albuminocytological dissociation and white matter hyperintensity. BMJ Case Reports. mai 2019;12(5):1-4. DOI:10.1136/bcr-2018-228789

IBRUTINIB (Imbruvica®) Infections fongiques - Pathologies infectieuses Rapportées chez une patiente âgée de 52 ans traitée pour une leucémie lymphoïde chronique. Hyperthermie, troubles confusionnels. Au scanner cérébral, lésions hypodenses entourées d'oedème dans la région de la capsule externe gauche avec effet de masse sur le ventricule latéral et sous-falcoriel. Mise en évidence d'Aspergillus fumigatus (aspergillose cérébrale). Par ailleurs mise en évidence d'une mucormycose abdominale amenant à modifier le traitement initial par voriconazole sous la forme d'une association amphotéricine B liposomale et isavuconazole. Evolution favorable, le traitement par ibrutrinib ayant été interrompu à l'entrée à l'hôpital (ensuite remplacé par vénétoclax). Concept émergent du risque d'infections fongiques invasives sous ibrutinib. Pouvaret A et al. Concurrent cerebral aspergillosis and abdominal mucormycosis during ibrutinib therapy for chronic lymphocytic leukaemia. Clinical Microbiology and Infection. juin 2019;25(6):771-773. DOI:10.1016/j.cmi.2019.01. 016

MESALAZINE (Pentasa®, Rovasa®) Pneumonie à éosinophiles - Pneumologie Chez une patiente de 27 ans traitée pour une colite ulcé-

reuse depuis 18 mois par mésalazine (en association au méthotrexate et à un anti TNF). Apparition d'une dyspnée et d'une toux non productive avec fièvre. Râles bronchiques, augmentation des marqueurs d'inflammation. Bilan à la recherche d'infections bactériennes ou à cytomégalovirus, Epstein-Barr virus... négatif. Radiologiquement, opacités pulmonaires au niveau des lobes supérieurs avec aspect en verre dépoli et épanchement pleural. Mise en évidence à la biopsie pulmonaire transbronchique d'histiocytes et d'éosinophiles dans les espaces alvéolaires avec hyperplasie pneumocytaire, 84 % d'éosinophiles au lavage broncho-alvéolaire. Evolution favorable à l'arrêt de la mésalazine et sous corticothérapie. Fehily SR et al. Cough in the immunosuppressed patient. Gastroenterology. mars 2019;156(4):e3 -e4.

SOFOSBUVIR (Sovaldi®, Harvoni®) Vascularite leucocytoclasique - Dermatologie Chez un patient de 53 ans dans le cadre du traitement d'une hépatite C. Macules et papules érythémateuses diffuses avec prurit, douleurs, sensations de chaleur. Survenue de ces manifestations cutanées environ 1 mois après mise en route du traitement de l'hépatite. A la biopsie, infiltrats inflammatoires périvasculaires avec oedème du derme et

extravasation érythrocytaire et lésions locales de spongiose. Mise en évidence au sein des infiltrats inflammatoires d'éosinophiles, d'histiocytes et de lymphocytes avec oedème de l'endothélium. Traitement par dermocorticoïdes peu efficace. Evolution ensuite favorable après l'arrêt du sofosbuvir. Campione E et al. Sofosbuvir induced leucocytoclasic vasculitis: a case report. BMC Dermatology [Internet]. mai 2019 [cité 2 juill 2019];19(6). Disponible sur: https://bmcdermatol.biome dcentral.com/articles/10.1186/s

12895-019-0086-4DOI:10.1186/s12895-019-0086-4





CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

CHU Amiens Picardie Site Sud 1 rond-point du professeur Christian Cabrol 80054 AMIENS CEDEX 1

Tél: 03 22 08 70 96 03 22 08 70 92 **Fax**: 03 22 08 70 95 pharmacovigilance@chuamiens.fr

Rédacteur en chef

Pr. M. Andréjak

Ont également participé à ce numéro :

- K. Masmoudi
- B. Batteux
- Y. Bennis
- C. Gilliot
- 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 et une fiche de déclaration sont disponibles sur notre site web : http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-

pharmacovigilance-amiens

Reflets de la littérature : https://www.zotero.org/vigip harmamiens/items

SOMMAIRE

I-	INFORMATIONS	DE	L'ANSM,	de	ľEMA,	de	l'HAS	ET	DE
L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE									

2

- A- Risque de malformations congénitales en cas de prise de modafinil (Modiodal®) au cours de la grossesse
- B- Des restrictions pour l'utilisation de nifuroxazide (Ercéfuryl® et ses génériques)......
- C- Tocilizumab (RoActemra®) : risque (rare) d'hépato-toxicité pouvant être sévère
- D- Le fébuxostat (Adénuric® et ses génériques) à éviter chez les patients ayant des antécédents de maladie cardio-vasculaire
- E- Daratumumab (Darzalex®) : risque de réactivation du virus de l'hépatite B.....
- F- Polysulfate de pentosan (Elmiron®) : risque de maculopathie pigmentaire

II- NE PAS BANALISER L'UTILISATION DES MÉDICAMENTS ANTI-ÉMÉTIQUES

4

III- MÉDICAMENTS ANTICHOLINERGIQUES ET RISQUE DE DÉMENCE. DE NOUVELLES DONNÉES

5

IV – ANTI-ÉPILEPTIQUES ET GROSSESSE : ÉTAT DES CONNAISSANCES ET RECHERCHE DE MESURES POUR RÉDUIRE LES RISQUES DE MALFORMATIONS ET DE TROUBLES NEURO-DÉVELOPPEMENTAUX

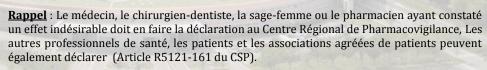
6

V- RISQUE HÉPATOTOXIQUE DU PARACÉTAMOL NÉCESSITÉ DE RAPPELER CE RISQUE. MESSAGE D'ALERTE SUR LES BOITES

7

VI- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

8



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

I- INFORMATIONS DE L'ANSM, de l'EMA, de l'HAS ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A- Risque de malformations congénitales en cas de prise de modafinil (Modiodal®) au cours de la grossesse

Des informations tirées d'une part d'une analyse de données du registre de suivi des grossesses exposées au modafinil aux USA et d'autre part de cas notifiés en pharmacovigilance de l'EMA et l'ANSM font état d'un risque potentiel de malformations avec ce médicament indiqué chez l'adulte dans le traitement de la somnolence diurne excessive associée à une narcolepsie avec ou sans cataplexie. Celuici ne doit être utilisé à aucun moment de la grossesse. Dans le RCP du médicament, il était simplement indiqué jusque maintenant que la prise de modafinil n'était pas recommandée au cours de la grossesse. Il est par ailleurs rappelé le risque de perte d'efficacité (par induction enzymatique) des contraceptifs oraux.

ANSM. Modafinil (Modiodal® et génériques) : risque potentiel de malformation congénitale en cas d'utilisation pendant la grossesse. Lettre aux professionnels de santé. Juillet 2019.

B- Des restrictions pour l'utilisation de nifuroxazide (Ercéfuryl® et ses génériques)

Celles-ci ont été décidées par l'ANSM dans les suites d'une révision du rapport bénéfice-risque de cet agent anti-infectieux à visée intestinale commercialisé depuis les années 1960. Son indication est le traitement des diarrhées aiguës présumées d'origine bactérienne en l'absence de suspicion, de signes généraux (dits invasifs comme l'altération de l'état général, la fièvre ou les signes toxi-infectieux).

En pratique, en fait, la majorité des diarrhées infectieuses sont d'origine virale et non bactérienne.

Des effets indésirables graves peuvent survenir lors du traitement par nifuroxazide : **choc anaphylactique, œdème de Quincke** (cas observés en particulier chez l'enfant). Ont également été rapportées des atteintes cutanées à type d'eczéma et de photosensibilité, des thrombopénies, des leucopénies ainsi que des anémies hémolytiques.

Compte-tenu de ces éléments (dont par ailleurs, l'absence d'études cliniques chez l'enfant), il a été décidé :

- 1- de faire passer le nifuroxazide parmi les **médicaments à prescription obligatoire** (de liste 1)
- 2- de désormais, le contre-indiquer chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Il est rappelé la nécessité chez le petit enfant de l'administration de solutés de réhydratation orale.

A noter que plusieurs laboratoires de génériques ont cessé la commercialisation de ce médicament.

ANSM: le nifuroxazide (Ercefuryl et ses génériques) ne doit plus être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans et est désormais délivré uniquement sur ordonnance. Point d'information 10.07.2019

C- Tocilizumab (RoActemra®): risque (rare) d'hépato-toxicité pouvant être sévère

Le tocilizumab (RoActemra®) est un anticorps monoclonal dirigé contre les récepteurs de l'interleukine 6 (impliqués dans les mécanismes de l'inflammation en particulier au cours de la polyarthrite rhumatoïde). Il est également indiqué dans l'artérite à cellules géantes de l'adulte.

En raison de cas graves d'atteintes hépatiques dont certains ont été à l'origine d'insuffisance hépato-cellulaire nécessitant dans 2 cas la greffe hépatique, l'ANSM demande à ce que les patients soient informés de ce risque, et consultent immédiatement en cas de signe pouvant être liés à une atteinte hépatique et qu'une surveillance des transaminases soit systématiquement réalisée: ASAT et ALAT toutes les 4 à 8 semaines les 6 premiers mois de traitement, puis toutes les 12 semaines avec

les recommandations d'adaptation de dose, d'interruptions ou d'arrêt définitif de traitements selon les niveaux d'ALAT et d'ASAT.

ANSM: RoActemra® (tocilizumab): risque rare d'atteintes hépatiques graves, y compris d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une greffe. Lettre aux professionnels de santé (10/07/2019).

D- Le fébuxostat (Adénuric® et ses génériques) à éviter chez les patients ayant des antécédents de maladie cardio-vasculaire

Le fébuxostat est un agent bloqueur de la xanthine-oxydase utilisé pour diminuer l'uricémie indiqué d'une part dans le traitement de l'hyperuricémie chronique dans des cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit (antécédents et/ou présence de tophus et/ou d'arthrite goutteuse), d'autre part dans la prévention et le traitement de l'hyperuricémie chez les patients adultes sous chimiothérapie pour hémopathies malignes et à risque intermédiaire ou à haut risque de syndrome de lyse tumorale.

Dans une étude randomisée de phase IV (CARES) réalisée chez 60% des patients présentant une maladie goutteuse et des antécédents cardiovasculaires (infarctus du myocarde, AVC, angor instable) et visant à comparer la sécurité cardiovasculaire du fébuxostat et de l'allopurinol (étude réalisée aux USA, au Canada et au Mexique), le traitement par fébuxostat est à l'origine d'un sur-risque de mortalité cardiovasculaire (+34% sous fébuxostat par rapport à l'allopurinol) ainsi que de mortalité toutes causes (+22%). Une autre étude est en cours en Europe avec des objectifs et une méthodologie proches, les résultats sont attendus en 2020 (étude FAST).

L'ANSM demande dès maintenant que soit évitée l'utilisation de fébuxostat chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire majeure (par exemple: infarctus du myocarde, AVC ou angor instable) sauf si aucune autre option thérapeutique n'est appropriée.

ANSM: Fébuxostat: risque accru, chez les patients traités par fébuxostat et présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire majeure, de mortalité cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues (étude CARES) (12/07/2019).

White WB and Coll, CARES investigators, Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. N Engl J Med 2018; 378: 1200-1210.

E- Daratumumab (Darzalex®) : risque de réactivation du virus de l'hépatite B

L'EMA et l'ANSM font état de ce risque avec cette thérapie ciblée, indiquée dans le myélome multiple (cas rapportés le plus souvent au cours des 6 premiers mois de traitement, dont plusieurs d'évolution fatale). Les patients recevant ce traitement étaient, du fait de leur pathologie, immunodéprimés. Il est donc difficile de faire la part entre le rôle du traitement et celui de la pathologie traitée.

Il est demandé à ce que tous les patients chez qui ce traitement est prescrit bénéficient d'un dépistage d'infection par le VHB (dépistage également à réaliser chez les patients actuellement en cours de traitement).

En cas de sérologie positive au VHB, une surveillance clinique et biologique à la recherche de signes de réactivation doit être réalisée pendant le traitement et pendant au moins six mois après l'arrêt.

En cas de réactivation du VHB, le traitement par daratumumab doit être interrompu et un médecin spécialisé dans le traitement de ce type d'infections doit être consulté.

ANSM: DARZALEX (daratumumab): risque de réactivation du virus de l'hépatite B – Lettre aux professionnels de santé (02/07/2019)

F- Polysulfate de pentosan (Elmiron®) : risque de maculopathie pigmentaire

Ce médicament est indiqué dans le traitement du syndrome de la vessie douloureuse avec glomérulation ou avec des ulcères de Hunner. Des cas, rares mais graves, parfois irréversibles de maculopathie pigmentaire ont été rapportés avec ce médicament.

Il est de ce fait recommandé de réaliser des examens ophtalmologiques réguliers sous ce traitement lorsqu'il est prescrit au long cours. Les patients doivent, de plus, être informés de ce risque et de la nécessité d'une consultation médicale rapide en cas de changements visuels (en particulier difficultés de lecture, lenteur d'adaptation à une luminosité faible).

ANSM: Elmiron (polysulfate de pentosan sodique): risque de maculopathie pigmentaire. Lettre aux professionnels de santé (17/07/2019).

II- NE PAS BANALISER L'UTILISATION DES MÉDICAMENTS ANTI-ÉMÉTIQUES

C'est le message qui ressort d'une fiche de bon usage du médicament publiée récemment par la Haute Autorité de Santé.

Pour rappel, nausées et vomissements sont les conséquences de la mise en jeu d'une boucle réflexe dont le centre effecteur, centre dit du vomissement, se situe au niveau du mésencéphale (noyau du tractus solitaire). Sont mis en jeu lors de la stimulation de cette boucle réflexe des noyaux moteurs éfférents qui provoquent la contraction simultanée du diaphragme et des muscles abdominaux, une contraction rétrograde de l'intestin grêle, de l'estomac et de l'œsophage. Le centre du vomissement est activé par des afférences provenant des organes viscéraux, du système vestibulaire (via acétylcholine et histamine), du cortex frontal (via GABA, histamine, acétylcholine) et de la trigger zone chemoréceptrice (récepteurs D2 et 5HT₃) de l'area postrema.

Il est rappelé que le traitement des nausées et des vomissements doit d'abord être étiologique. Il est ensuite précisé la place des médicaments anti-émétiques que sont les trois principes actifs suivants la dompéridone (Motilium®, Pé-Oropéridys®), le métoclopramide (Anausin®, Primpéran®, Prokinyl LP®) et le métopimazine (Vogalène®,...). Il s'agit de médicaments antagonistes des récepteurs dopaminergiques D₂ périphériques pour la dompéridone (qui ne passe pas la barrière hémato-encéphalique) et périphériques + centraux pour le métoclopramide et le métopimazide (mais blocage plus faible qu'avec l'halopéridol qui peut aussi être utilisé pour les nausées et vomissements post radiothérapie).

Ces médicaments ne sont pas destinés en première intention à traiter des symptômes secondaires à des affections graves, comme après un acte opératoire ou dans le cadre d'un traitement anticancéreux (radiothérapie ou chimiothérapie). Pour les vomissements liés à des chimiothérapies émétisantes, il existe des **indications spécifiques cytotoxiques pour les sétrons** (antagonistes des récepteurs 5HT3 de la sérotonine), les antago-

nistes des récepteurs NK1 de la substance P **et l'aprépitant** (Emend®), le rolapitant (Varuby®), le nétupitant (Akynzéo®).

L'HAS indique que la prescription de dompéridone, métoclopramide ou métopimazine ne devrait être envisagée que si la prescription d'un antiémétique apparait indispensable, c'est-à-dire uniquement en cas de vomissements responsables à court terme des complications graves ou très gênantes.

Ces médicaments peuvent en effet être à l'origine :

- de **troubles neurologiques extrapyra- midaux** (rigidité, akinésie, dyskinésies aiguës par exemple sous la forme de dyskinésie bucco-faciale ou tardives). La dompéridone est théoriquement dépourvue de ces effets bien qu'ils aient été décrit lors de prise de fortes doses ou lors de rupture de barrière hémato-encéphalique.
- de troubles du rythme cardiaque (de type torsades de pointes) liés à un allongement de l'intervalle QT rapportés en particulier avec la dompéridone conduisant depuis février 2014 à la restriction de son utilisation aux seules indications de nausées et vomissements (auparavant pour gastroparésie, reflux gastro-oesophagien, mais aussi en utilisation de stimulant de la lactation). Ce risque existe aussi avec le métoclopramide (risque non documenté pour le métopimazine). Le risque de troubles du rythme avec ces médicaments est plus particulièrement à envisager en cas d'hypokaliémie, de bradycardie, de surdosage ou d'associations à d'autres médicaments allongeant le QT.

Il est rappelé que lorsque ces médicaments sont utilisés, ils doivent l'être avec :

- la posologie le plus faible possible
- la durée de traitement la plus courte possible, habituellement moins d'une semaine

 le respect des contre-indications en fonction des comorbidités et des interactions médicamenteuses. HAS. Bon usage du médicament. Médicaments antiémétiques dans le traitement symptomatique des nausées et vomissements. Avril 2019

III- MÉDICAMENTS ANTICHOLINERGIQUES ET RISQUE DE DÉMENCE. DE NOUVELLES DONNÉES

Un lien entre prise au long cours de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques et le risque de développement d'une démence est suspecté de longue date sans que cependant une relation de cause à effet ne soit indiscutablement établie.

En juillet dernier, était publiée dans le JAMA Internal Medecine une nouvelle étude pharmaco-épidémiologique apportant des arguments en faveur d'une telle relation (1).

Les auteurs de cette étude ont utilisé les données d'une importante cohorte représentative de la population britannique issue de la base Q Research (qui regroupe les informations médicales de plus de 30 millions de patients suivis de façon prospective dans 1500 cabinets de médecine générale).

Etaient inclus des patients de 55 ans ou plus sans diagnostic de démence en 2004 et pour lesquels le suivi des données était assuré jusqu'en 2016. Les patients chez qui un diagnostic de démence était posé ont été sélectionnés (cas) et ont été comparés à 5 témoins par patient, appariés en fonction de l'âge, du sexe, du type de pratique médicale et de la période de recours aux soins. La prescription de 56 médicaments d'importants effets anticholinergiques selon les critères BEER de l'American Geriatric Society 2012 était recherchée chez les patients et les témoins.

58 769 patients chez qui avait été porté un diagnostic de démence (cas) ont été appariés à 225 574 patients sans diagnostic de démence (témoins). La durée totale de l'exposition aux médicaments anticholinergiques a été exprimée selon le nombre de doses journalières standardisées.

Il ressort de cette étude que les patients dont le nombre total de doses quotidiennes standardisées d'anticholinergiques a été la plus importante (> 1095 doses journalières, c'est-à-dire d'une dose dite standard en fonction des recommandations pendant au moins 3 ans en continu) ont eu un diagnostic de démence porté avec une fréquence

50 % plus importante par rapport aux patients n'ayant pas pris de médicaments anticholinergiques (odds ratio 1,49; IC 95 %: 1,44 - 1,54). Le risque était déjà majoré mais de façon nettement moindre pour les patients avant une consommation nettement plus faible (90 doses journalières standardisées): + 6 %, odds ratio 1,06; IC 95 %: 1,03 - 1,06. Les médicaments retrouvés le plus souvent en cause dans cette étude sont les antidépresseurs tricycliques, les antiparkinsoniens, les antispamodiques vésicaux, les antipsychotiques ayant des propriétés anticholinergiques... Le rôle potentiel des anticholinergiques apparait plus marqué en cas de démence diagnostiquée avant 80 ans et davantage pour les démences vasculaires que pour la maladie d'Alzheimer.

Les résultats de cette étude conforte les résultats d'études précédentes même s'il se pose la question d'un biais (dit protopathique) qui serait celui d'une prise de tels médicaments en raison de symptômes qui pourraient être précurseurs « annonciateurs » de la survenue d'une démence.

Une publication toulousaine très récente (accessible en ligne le 29/08/19) (2) vient de reprendre les 25 études menées sur le sujet et conclut que pour les études de qualité satisfaisantes (mais de taille moindre que celle de l'étude de Coupland), les résultats vont là aussi dans le sens d'une majoration du risque de survenue de troubles cognitifs à long terme après prise de médicaments anticholinergiques.

(1) Coupland CAC, Hill T, Gening T et al. Anticholinergic drug exposure and the risk of dementia. A nested case-control study.

JAMA Intern Med 2019 Jun 24. Doi:10.1001/jamainternmed.2019.0677.

(2) Andre L, Gallini A, Montrastruc F et al. Association between anticholinergic (atropinic) drug exposure and cognitive function in longitudinal studies among individuals over 50 years old: a systematic review. Eur J Clin Pharmacol 2019 aug 29. Doi.org/10.1007/s00228-019-02744-8

IV – ANTI-ÉPILEPTIQUES ET GROSSESSE : ÉTAT DES CONNAISSANCES ET RECHERCHE DE MESURES POUR RÉDUIRE LES RISQUES DE MALFORMATIONS ET DE TROUBLES NEURO-DÉVELOPPEMENTAUX

L'ANSM a publié le 24/04 un rapport sur les données disponibles concernant le risque tératogène et de troubles neuro-développementaux associés aux traitements antiépileptiques (1, 2). Les données analysées sont celles tirées de la littérature jusqu'au 1^{er} septembre 2015 ainsi que celles provenant des données de pharmacovigilance des firmes commercialisant ces médicaments. A également été pris en compte un certain nombre d'études publiées jusqu'en juin 2018.

Il ressort de ce rapport que le **valproate** reste l'antiépileptique qui présente le risque le plus important de malformations (risque multiplié par 4 à 5).

Cinq autres principes actifs présentent un risque de malformation élevé par rapport à la fréquence observée dans la population générale, (taux dans la population générale de l'ordre de 3 %): le topiramate (Epitomax® et génériques), le phénobarbital (Gardénal®, Alepsal®), la primidone (Mysoline®), la carbamazépine (Tégrétol® et génériques) et la (fos) phénytoïne (Dilantin®, Prodilantin®, Di-hydan®). Pour ces médicaments, le risque est multiplié par 2 à 3.

L'ANSM appelle par ailleurs à la vigilance concernant la prégabaline (Lyrica® et génériques) et la gabapentine (Neurontin®) du fait d'un risque malformatif potentiel de cette molécule dont la prescription est importante en France.

Enfin, il est conclu que pour la lamotrigine (Lamictal® et génériques), le lévétiracétam (Keppra® et génériques) et l'oxcarbazépine (Trileptal® et génériques), il n'existe pas de signal d'alerte concernant un éventuel risque malformatif. Les données manquent pour les autres antiépileptiques : eslicarbazépine (Zébinix®), éthosuximide (Zarontin®), lacosamide (Vimpat®), pérampanel (Fycompa ®), rufinamide (Inovelon®) et tiagabine (Gabitril®).

Presque simultanément, étaient publiées les données du registre international EURAP qui correspond à une cohorte prospective lancée en 1999 dans 42 pays (3). Ces données concernaient 8 antiépileptiques administrés en monothérapie pour lesquels étaient disponibles des informations sur le suivi de 7 355 grossesses avec exposition au

moment de la conception. La prévalence des malformations était de 10,3 % sous valproate, 6,5 % sous phénobarbital, 6,4 % sous (fos)phénytoïne, 5,5 % sous carbamazépine, 3,9 % sous topiramate, 3 % sous oxcarbazépine, 2,9 % sous lamotrigine et 2,8 % sous lévétiracétam (de l'ordre de 3 % dans la population générale).

Dans la suite de son analyse, l'ANSM décidait la réunion d'un comité d'experts indépendants (CSST, Comité Scientifique Spécialisé Temporaire), le 14 mai 2019. Ce comité s'est prononcé en faveur d'un renforcement de l'information pour l'ensemble des anti-épileptiques commercialisés en France et des conditions de prescription et de délivrance pour les anti-épileptiques (hors valproate pour lequel des mesures ont été prises) les plus à risque (topiramate, phénobarbital, primidone, carbamazépine et (fos)phénytoïne) (2).

Par ailleurs, avait été mise en place dès avril en lien avec l'APESAC (Association des Parents d'Enfants souffrant du syndrome de l'Anti-Convulsivant) et le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, un formulaire complémentaire de signalement de pharmacovigilance en cas d'exposition d'enfants à des anti-épileptiques au cours de la grossesse, afin de faciliter et d'optimiser le recueil des informations (formulaire disponible sur le portail des signalements : signalement-sante.gouv.fr).

- 1- ANSM. Antiépileptiques au cours de la grossesse : état actuel des connaissances sur les risques de malformations et de troubles neuro-développementaux. Point d'information 24 avril 2019.
- 2- ANSM. Rapport antiépileptiques au cours de la grossesse : état actuel des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neuro-développementaux. 24 avril 2019.
- 3- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. Lancet Neurol. 2018 Apr 18.

Doi:10.1016/S1474-4422(18)30107-8.

V- RISQUE HÉPATOTOXIQUE DU PARACÉTAMOL NÉCESSITÉ DE RAPPELER CE RISQUE. MESSAGE D'ALERTE SUR LES BOITES

Le paracétamol est le principe actif médicamenteux le plus vendu en France avec une consommation qui a augmenté de 53 % au cours des 10 dernières années. Il existe plus de 200 spécialités contenant du paracétamol seul ou en association à d'autres principes actifs (tramadol, caféine, codéine...) disponibles avec ou sans prescription médicale pour traiter les douleurs et la fièvre. Les risques liés à un mésusage à l'origine de la prise de doses excessives de paracétamol sont connues de longue date et peuvent aller jusqu'à des lésions hépatocellulaires irréversibles qui sont la precause de transplantation hépatique d'origine médicamenteuse. Des mesures ont déjà été prises pour limiter ce risque. Ainsi, dans les années 80, la France était, comme le rappelait l'ANSM, le premier pays européen à limiter la dose de paracétamol par boite à 8 g.

Une consultation publique a été lancée par l'ANSM sur le message d'alerte qui devrait figurer sur les boites de médicaments à base de paracétamol (1) 2300 personnes ont participé à cette consultation. Le but était de chercher à limiter au mieux le mésusage de ce médicament, particulièrement fréquent comme le rappelaient par exemple récemment les conclusions d'une étude menée au CHU de Rennes (2). Dans cette étude, même si la dose maximale de 4 g/j n'était jamais dépassée, les facteurs qui auraient dû amener à réduire cette dose prise par 73,7% des patients n'étaient pas pris en compte dans plus de la moitié des cas (2).

L'ANSM vient à la suite de la consultation publique de demander aux laboratoires qui commercialisent des médicaments à base de paracétamol de modifier dans les 9 mois les boîtes en faisant apparaître de nouveaux messages d'alerte.

Sur la face avant de la boîte d'un médicament dont le seul principe actif est le paracétamol, la mention suivante devra figurer en lettres rouges (associée au pictogramme danger).



Dépasser la dose peut détruire le foie

La 2^{ème} phrase de cette mention pour les médicaments où le paracétamol est associé à un autre principe actif est :

Ne pas prendre un autre medicament contenant du paracetamol

L'ANSM rappelle enfin les **recommandations de bon usage** : « La dose la plus faible, le moins longtemps possible » :

- Respecter la dose maximale quotidienne et la durée de traitement recommandée
- Vérifier la présence de paracétamol dans les autres médicaments (utilisés pour douleurs, fièvre, allergies, symptômes du rhume ou état grippal)
- Alerter les populations particulières (< 50 kg, insuffisance hépatique légère à modérée, insuffisance rénale sévère, alcoolisme chronique...).

La dose maximale quotidienne recommandée est:

- Chez l'enfant de moins de 40 kg: 60 mg/kg/jour sans dépasser 15 mg/kg par prise
- Chez l'enfant de 41 kg à 50 kg : 3 g par jour sans dépasser 500 mg par prise,
- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg: 3 g par jour en automédication et 4 g par jour sur prescription médicale sans dépasser 1 g par prise,
- A répartir en 4 prises espacées de 6 heures ou en 6 prises espacées de 4 heures.
- 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 le 20/08/18.
- 2- Bacle A et coll. Hepatotoxicity risk factors and acetaminophen dose adjustment, do prescribers give this issue adequate consideration? A French university hospital study. *Eur J Clin Pharmacol* 2019 *Apr* 10. doi: 10. 1007/s00228-019-02674-5.
- 3- ANSM: Paracétamol et risque pour le foie: un message d'alerte sur les boites de médicaments. Communiqué 09/07/2019

VI- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ADEFOVIR DIPIVOXIL (Hepséra®)

Ostéomalacie

Survenue chez un patient âgé de 60 ans traité depuis 7 ans pour hépatite B chronique. Hospitalisation pour fracture pathologique de la tête du fémur. En fait, mise en évidence de lésions osseuses. Le bilan biologique permet de poser un diagnostic de syndrome de Fanconi responsable d'ostéomalacie : élévation des phosphatases alcalines, hypocalcémie, hypophosphorémie, protéinurie, glycosurie, légère dégradation de la fonction rénale, taux significativement augmentés de bêta2microglobuline et mise en évidence d'une réduction de la réabsorption tubulaire phosphate. Diminution très importante de la densité minérale osseuse en ostéodensitométrie par absorption biphonique à rayons Χ. d'efficacité sur les marqueurs d'ostéomalacie de la réduction posologique. Evolution lentement favorable sous dénosumab (Prolia®).

Kunii T et al. Denosumab improves clinical manifestations of hypophosphatemic osteomalacia by adefovirinduced Fanconi syndrome: a case report. J Med Case Reports. déc 2019;13(1):99. DOI:10.1186/s13256-019-2018-7

ALEMTUZUMAB (Lemtrada®)

Embolie pulmonaire

Rapportée chez une jeune patiente traitée pour sclérose en plaques rémittente récidivante. Le lendemain de la

première perfusion, lors de la 3ème cure de traitement par alemtuzumab, la patiente se plaint de palpitations, de sensations de pression dans les poumons et de dyspnée. Mise en évidence à l'angioscanner d'une embolie pulmonaire. Evolution favorable sous traianti-thrombotique. tement Habek M et al. Pulmonary embolism during the third cycle of alemtuzumab in a patient with relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders, oct 2019:35:5-6.

DOI:10.1016/j.msard.2019.0 6.032

CIPROFLOXACINE

(Ciflox®, ...)

Phototoxicité

Décrite chez une patiente de 66 ans recevant cette fluoroquinolone depuis 5 mois (750 mg 2/j) en raison d'infections de plaies post-opératoires. Lésions bulleuses après exposition au soleil au niveau des zones de peau exposées. Manley et al. Phototoxic reaction to ciprofloxacin. BMJ. janv 2019;365:12413.

CISPLATINE (Cisplatine®)

Insuffisance cardiaque

Chez un patient âgé de 37 ans traité pour tumeur testiculaire à cellules germinales. Après la 2ème cure, dyspnée, douleurs thoraciques, râles crépitants des bases pulmonaires. A l'échocardiographie, fraction d'éjection ventriculaire très diminuée avec mise en évidence d'une hypokinésie diffuse. Pas d'élément en faveur d'une ischémie myocardique.

Amélioration nette de ces anomalies au bout de 3 semaines.

Gill D et al. Nonischemic Cardiomyopathy Due to Cisplatin Therapy: American Journal of Therapeutics. 2018;25(2):e286-e289. DOI:10.1097/MJT.00000000

00000522

GEMCITABINE

(Gemzar®)

Syndrome hémolytique et urémique

Chez une patiente de 70 ans dans le cadre du traitement d'un adénocarcinome métastatique du pancréas. Lors de la 4ème cure de chimiothérapie par gemcitabine et paclitaxel, apparition soudaine de multiples ecchymoses, de pâleur conjonctivale et d'oedème des membres inférieurs. Biologiquement, anémie, signes d'hémolyse, thrombopénie, schizocytose, insuffisance rénale aiguë. Persistance de l'anémie et de la thrombopénie après transfusion globulaire et plaquettaire. Après arrêt de la gemcitabine et corticothérapie, évolution favorable. Traitement ultérieur par paclitaxel seul sans problème.

Das A et al. Gemcitabineinduced haemolytic uraemic syndrome in pancreatic adenocarcinoma. BMJ Case Rep. avr 2019;12(4):e228363. DOI:10.1136/bcr-2018-228363

HYDROXYCHLORO-QUINE (Plaquénil®)

Psoriasis pustuleux généralisé

Rapporté chez une patiente de

34 ans traitée pour lupus 21 jours après ajout à un traitement antérieur par corticoïdes, apparition d'un rash pustuleux avec prurit d'extension rapide à tout le corps. Diagnostic porté histologiquement: pustules développées sous la couche cornée avec infiltration neutrophiles, destruction des kératinocytes. Arrêt de l'hydroxychloroquine et augmentation de la dose de corticoïdes. Evolution ultérieurement favorable.

Shindo E et al. A case of generalized pustular psoriasis caused by hydroxychloroquine in a patient with systemic lupus erythematosus. Lupus. juill 2019;28(8):1017-1020. DOI:10.1177/0961203319854139

MESALAZINE (Pentasa®, Rowasa®, ...)

Myocardite et péricardite Chez une patiente de 18 ans traitée pour maladie de Crohn (800 mg 4/j avec prednisone). Après 2 semaines de traitement, douleurs thoraciques et sensations de malaise. Tachycardie sinusale, signes de myocardite et péricardite à l'échocardiographie l'IRM. Pas de signe d'ischémie myocardite. Elévation marquée des taux de troponine I et de CRP. Evolution favorable avec disparition des douleurs thoraciques dans les 48 h de l'arrêt du traitement et normalisation des taux de troponine I. Taha ME et al. Mesalamine-Induced Myopericarditis: A Case Report and Literature Review. Cardiol Res. 2019;10(1):59-62. DOI:10.14740/cr820

PEMBROLIZUMAB (Keytruda®)

Mvasthénie

Rapportée chez un patient de

73 ans traité pour mélanome récidivant. Survenue de dyspnée, ptosis 3 semaines après administration de cet anti PD-L1. Mise en évidence d'une diminution de la force musculaire. Nécessité d'intubation et de ventilation mécanique. Mise en évidence d'anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acetylcholine apparus sous l'effet de cet inhibiteur de point de contrôle immunitaire (anti-PD1).

RIZATRIPTAN (Maxalt®, génériques)

Colite ischémique

Observation chez un patient traité par ailleurs par propranolol pour sa migraine. Dans les suites d'une prise de rizatriptan, douleurs abdominales, constipation, frissons, nausées. Défense de la paroi abdominale à la palpation. Au scanner, présence d'air dans l'abdomen, épaissisement infiltration muqueux, de graisse péricolique au niveau du colon ascendant et du caecum. Laparotomie, résection de l'iléon terminal et du colon droit. Colite ischémique aiguë confirmée histologiquement. Conséquence de l'effet vasoconstricteur par stimulation des récepteurs 5HT 1B et 5HT 1D (expliquant l'intérêt clinique des triptans à la phase de vasodilatation des vaisseaux intracrâniens lors de la crise migraineuse).

Dieringer TD et al. Rizatriptan-Induced Colonic Ischemia: A Case Report and Literature Review: American Journal of Gastroenterology.

janv 2018;113(1):148-149. DOI:10.1038/ajg.2017.422

SACUBITRIL/ VALSARTAN (Entresto®) Angioedème

Rapporté chez un patient de 52 ans recevant ce traitement pour une insuffisance cardiaque congestive. Il était auparavant traité par IEC (lisinopril), ce traitement ayant été interrompu depuis 48 h (selon le RCP un arrêt d'au moins 36 h est nécessaire en cas de traitement préalable par un IEC. IEC et sartan ne doivent pas être associés à l'Entresto®). Dyspnée, oedème des lèvres et de la langue dans les 2 jours suivant mise route en l'Entresto®. Aggravation clinique rapide avec nécessité d'intubation et de prise en charge en réanimation. Cas caractérisé par la sévérité de l'angioedème et la rapidité de sa survenue chez un patient auparavant traité sans problème par IEC.

Raheja H et al. Life Threatening Angioedema Due to Valsartan/Sacubitril With Previously Well-Tolerated ACE Inhibitor. American Journal of Therapeutics. 2018;25(4):e508-e509.

DOI:10.1097/MJT.00000000 00000600

VANCOMYCINE (vancomycine MIP, Mylan, Sandoz®)

Dermatose à IgA linéaires Chez un patient de 80 ans traité pour infection staphylococcique post-opératoire. Survenue au bout de 2 semaines avec apparition des lésions cutanées douloureuses associées à des sensations de brûlures et prurit. A l'examen, lésions vésiculo-bulleuses, érythémateuses. Egalement érosions de la muqueuse buccale. Diagnostic de dermatose bulleuse confirmé histologiquement. Evolution très lente malgré l'arrêt de la vancomycine i.v. expliquée par la mise en place d'un ciment osseux contenant de la vancomycine lors du geste chirurgical. Nartker N et al. Linear IgA bullous dermatosis protracted by vancomycin-loaded bone cement. JAAD Case Reports. mars 2019;5(3):234-236.

DOI:10.1016/j.jdcr.2019.01.0

VARENICLINE (Champix®)

Angioedème

Chez une patiente de 64 ans hospitalisée en urgence pour gêne respiratoire associée à un oedème de la face et du cou survenue 1 heure après une seconde prise de varénicline. Disparition de la symptomatologie seulement après 2 jours

de prise en charge en réanimation (corticoïdes, anti-H1, catécholamines et intubation trachéale).

Seak C-J et al. Life-Threatening Angioedema Following Varenicline Administration. Journal of Clinical Psychopharmacology.

2019;39(3):285 -287. DOI:10.1097/JCP.00000000 00001036





CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

CHU Amiens Picardie Site Sud 1 rond-point du professeur Christian Cabrol 80054 AMIENS CEDEX 1 **Tél**: 03 22 08 70 96

03 22 08 70 92

Fax: 03 22 08 70 95

pharmacovigilance@chuamiens.fr

Rédacteur en chef

Pr. M. Andréjak

Ont également participé à ce numéro :

- K. Masmoudi
- B. Batteux
- Y. Bennis
- C. Gilliot
- 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 et une fiche de déclaration sont disponibles sur notre site web : http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-

<u>regional-de-</u> pharmacovigilance-amiens

Reflets de la littérature : https://www.zotero.org/vigip harmamiens/items

SOMMAIRE

I – INFORMATIONS DE L'ANSM, de l'EMA, DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

.

- A- Paracétamol et AINS : l'ANSM recommande qu'ils ne soient plus en accès libre en pharmacie mais bénéficient du rôle de conseil du pharmacien
- B- Fingolimod (Gilenya®) désormais contre-indiqué en cas de grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace
- C- Ifosfamide : de nouvelles données sur le risque d'encéphalopathie avec la forme en solution (Ifosfamide EG°)
- D- Picato[®] (mébutate d'ingénol) : risque potentiel de cancers cutanés
- E- Rappel fin septembre des médicaments à base de ranitidine en comprimés
- F- De nouvelles recommandations formulées par l'EMA pour limiter encore plus le risque d'erreur médicamenteuse avec le méthotrexate par voie orale
- G- Limitation des indications de Flammazine® (sulfadiazine argentique)
- H- Stylos d'adrénaline injectable Risques de dysfonctionnement des stylos Emerade[®]. Arrêt temporaire de leur fabrication
- II SUR-RISQUE DU CANCER DU SEIN ASSOCIE A UN TRAITEMENT SUBSTITUTIF DE LA MENOPAUSE, NOUVELLE META-ANALYSE

5

III— BEGAIEMENTS, TRISMUS DEUX EFFETS INDESIRABLES DU METHYLPHENIDATE (RITALINE®) APRES ANALYSE DE BASE DE DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE DE L'OMS

,

IV- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

6

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 - INFORMATIONS DE L'ANSM, de l'EMA, DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A- Paracétamol et AINS: l'ANSM recommande qu'ils ne soient plus en accès libre en pharmacie mais bénéficient du rôle de conseil du pharmacien

L'ANSM recommande que le **paracétamol** et les **AINS**, **ibuprofène et aspirine**, qui ont un statut de médicament à prescription facultative, **ne soient plus vendus en accès libre dans les pharmacies**. Les spécialités concernées pourront toujours être dispensées sans ordonnance médicale mais leur présentation sera dite «derrière le comptoir » c'est-à-dire sans accès direct par les patients. La dispensation de ces médicaments sera maintenant assurée par le pharmacien avec des conseils de bon usage et le rappel des précautions d'emploi qui s'imposent.

L'ANSM justifie cette décision car « ces médicaments sont sûrs et efficaces lorsqu'ils sont correctement utilisés, mais présentent des risques lors d'une utilisation inadéquate ».

Cette recommandation qui ne sera imposée qu'en janvier 2020 (après une phase dite contradictoire avec les laboratoires concernés), fait suite à des messages concernant les AINS (risque d'effets indésirables rénaux, de complications infectieuses et contre-indication impérative de prise pendant la grossesse) et tout récemment le paracétamol (risque d'hépatotoxicité sévère) en cas de non respect des règles de bon usage (voir Vigipharm de juillet-août 2019)

ANSM Bon usage du paracétamol et des antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS): L'ANSM veut renforcer le rôle de conseil du pharmacien. Point d'Information 03/10/2019

B- Fingolimod (Gilenya®) désormais contreindiqué en cas de grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace

Cette contre-indication s'inscrit dans les suites d'une proposition de l'EMA. Gilenya a une AMM au niveau européen depuis mars 2011 dans le traitement de la SEP rémittente-récurrente de l'adulte et depuis novembre

2018 chez les adolescents et les enfants de plus de 10 ans dans les formes très actives de SEP malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond approprié.

Le risque de malformations a été mis en évidence par une évaluation des données du registre européen EUROCAT (European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies).

Le risque de malformations congénitales apparaît multiplié par 2 chez les enfants exposés in utero à ce médicament (2 à 3 %).

Les malformations majeures les plus fréquemment rapportées étaient :

- cardiopathies congénitales (ex : anomalies du septum auriculaire et ventriculaire, tétralogie de Fallot),
- anomalies rénales,
- · anomalies musculo-squelettiques.

Ce risque tératogène semble s'expliquer par le fait que la cible du fingolimod, le récepteur à la sphingosine-1-phosphate, expliquant l'action dans la SEP, est également impliqué dans la mise en place du système vasculaire au cours de l'embryogénèse.

La contre-indication est associée à des recommandations de bon usage du fingolimod :

- informer les patientes sur le risque malformatif associé au fingolimod,
- avant l'instauration du traitement, réaliser un test de grossesse afin de s'assurer qu'il est négatif,
- pendant le traitement instaurer une contraception efficace aux femmes en âge de procréer. La contraception doit être poursuivie au moins 2 mois après l'arrêt du fingolimod.

Si une femme débute une grossesse alors qu'elle est traitée par fingolimod, ce traitement doit être interrompu; le risque malformatif doit être expliqué et la grossesse doit faire l'objet d'une surveillance étroite avec la réalisation d'échographies.

Trois documents sont mis à disposition :

- guide de prescription
- guide patient/parent/représentant légal
- carte patiente spécifique à la grossesse

ANSM Gilenya (fingolimod) – Nouvelle contre-indication chez la femme enceinte et en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace. Lettre aux professionnels de santé (ANSM, 2 septembre 2019)

C-Ifosfamide: de nouvelles données sur le risque d'encéphalopathie avec la forme en solution (Ifosfamide EG®)

La survenue d'encéphalopathie sous ifosfamide est un effet indésirable connu depuis 1993. Il est apparu en 2015 qu'elle pouvait être plus fréquente avec la spécialité Ifosfamide EG (en solution). A l'époque, avait été mise en évidence la présence d'impuretés résultant de la dégradation spontanée du produit. Il avait été décidé en 2016 de faire passer la durée de conservation de 18 à 7 mois. Une évaluation des effets de la mise en place de cette décision a été réalisée par les CRPV de Montpellier et Clermont Ferrand. Il apparaît que, malgré cette précaution, le sur-risque d'encéphalopathie persiste sous Ifosfamide EG chez les enfants traités en onco-pédiatrie par comparaison à Holoxan (ifosfamide poudre). Il est demandé par l'ANSM une réévaluation au niveau européen de ce risque. Savoir évoquer une encéphalopathie si confusion, somnolence, désorientation, agitation, troubles du comportement, troubles cérébelleux...

Ce risque d'encéphalopathie apparaît plus grand:

- chez les patients présentant des facteurs de risque (administration IV rapide, forte dose cumulative en particulier chez les enfants de moins de 3 ans, insuffisance rénale, néphrectomie ou traitement par des médicaments néphrotoxiques),
- en cas d'interactions médicamenteuses augmentant la neurotoxicité de l'ifosfamide comme l'association à l'aprépitant, au phénobarbital et au cisplatine.

ANSM Ifosfamide: une étude demandée par l'ANSM montre un risque d'encéphalopathie plus important avec la forme en solution

(Ifosfamide EG) Point d'information 01/10/2019.

D- Picato® (mébutate d'ingénol) : risque potentiel de cancers cutanés

Réévaluation par le comité de pharmacovigilance européen (PRAC) d'un **risque de cancers cutanés** avec ce médicament indiqué dans les kératoses actiniques (aussi appelées kératoses solaires).

ANSM – Picato (mébutate d'ingénol) retour d'information sur le PRAC de septembre 2019 – Point d'information 25/09/2019.

E-Rappel fin septembre des médicaments à base de ranitidine en comprimés

Celui-ci a eu lieu le 24/09 du fait de la **découverte d'une impureté** (NDMA, comme précédemment avec le valsartan), au cours de l'été 2018 dans certains lots de ranitidine (Azantac® et génériques). Par mesure de précaution, **ce rappel concerne toutes les formes comprimés** de ranitidine. Dans l'attente des résultats des investigations en cours, la fabrication des spécialités orales de ranitidine est interrompue. Les formes injectables (50mg/2 ml) ne sont pas concernées par le rappel.

ANSM – Rappel des médicaments à base de ranitidine en comprimé (Azantac et génériques): informations pour les patients et les professionnels de santé Point d'information 25 septembre 2019

F- De nouvelles recommandations formulées par l'EMA pour limiter encore plus le risque d'erreur médicamenteuse avec le méthotrexate par voie orale

Malgré les mesures déjà prises des erreurs de **prise quotidienne et non hebdomadaire** sont à l'origine d'effets indésirables sévères (parfois d'évolution fatale) persistent. De ce

fait, l'EMA a proposé de renforcer les recommandations déjà faite pour éviter ces erreurs :

- limitation des prescriptions à des médecins expérimentés,
- le professionnel de santé doit s'assurer que les patients/aidants aient bien compris le rythme hebdomadaire de la prise
- il ne doit plus y avoir de fractionnement des spécialités disponibles sous forme de comprimés,
- rappel « visuel » de la notion de prise hebdomadaire sur le conditionnement,
- document pour les professionnels de santé pour rappeler la nécessité absolue d'informer le patient sur les conséquences graves en cas d'erreur,
- disponibilité des comprimés seulement sous forme de blisters.

EMA. PRAC recommends new measures to avoid dosing errors with methotrexate. July 2019 ANSM. Retour d'information sur le PRAC de juil-let 2019. Point d'information 08/08/2019

G-Limitation des indications de Flammazine® (sulfadiazine argentique)

Après réévaluation de son rapport bénéficerisque, l'ANSM demande de **restreindre les indications** de cette crème antibactérienne :

- à l'adulte et à l'enfant de plus de 2 mois
- en prévention et en traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures à partir du second degré (correspondant à l'apparition de phlyctènes), ne pas utiliser sur des plaies qui ne sont pas des brûlures.

Les **effets indésirables** les plus fréquents sont surtout **cutanés** (eczéma, réactions eczématiformes, éruption, troubles pigmentaires, réactions bulleuses). Il peut aussi s'agir (plus rarement) d'**argyrie** et d'**insuffisance rénale**.

La crème Flammazine est contre-indiquée en cas d'allaitement d'un enfant de moins de un an et en cas de déficit en G6PD. L'utilisation au cours de la grossesse ne doit se faire qu'en dernière intention.

ANSM – Flammazine (crème de sulfadiazine argentique): ne pas utiliser sur les plaies autres que les brûlures, et réserver son utilisation à l'adulte et l'enfant de plus de 2 mois – Lettre aux professionnels de santé – 3 octobre 2019

H-Stylos d'adrénaline injectable – Risques de dysfonctionnement des stylos Emerade®. Arrêt temporaire de leur fabrication

Des dysfonctionnements des stylos d'autoinjection Emerade (pour le traitement d'urgence des réactions allergiques graves) ont été rapportés (aiguille restant bloquée dans le stylo au moment de l'injection). Ce risque peut être pallié par l'utilisation du 2ème stylo présent dans la boîte. En raison de signalement récents d'un tel dysfonctionnement, la production de ces stylos a été interrompue. Les alternatives (Anapen, Epipen, Jext) ne sont pas disponibles en quantité suffisante si bien qu'il n'y aura pas de rappel des lots déjà commercialisés de stylos Emerade. Si l'un des stylos de la boîte a été utilisé, le patient devra revoir son pharmacien pour obtenir une nouvelle boîte de 2 stylos.

Le remplacement d'Emerade par une alternative (Anapen, Epipen, Jext) doit se faire à dosage identique tout en sachant que le dosage 500 μg qui existe pour Emerade n'existe pas avec les autres stylos d'adrénaline (à remplacer par 2 stylos à 300 μg)

ANSM – Stylos d'adrénaline injectable EMERALDE: recommandations suite à un risque de dysfonctionnement des stylos. Point d'information 23 septembre 2019.

II – SUR-RISQUE DU CANCER DU SEIN ASSOCIE A UN TRAITEMENT SUBSTITUTIF DE LA MENOPAUSE, NOUVELLE META-ANALYSE

Cette méta-analyse réalisée par le Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast cancer rassemble les données de 58 études épidémiologiques dont 24 prospectives (publiées ou non) réalisées entre 1992 et 2018. L'évaluation (par régression logistique) était destinée à analyser le risque de cancer du sein chez des femmes sous hormonothérapie substitutive de la ménopause (THS) versus l'absence de tout traitement hormonal. 108 647 patientes ménopausées, chez qui un tel cancer avait été diagnostiqué, d'âge moyen 65 ans (± 7) (cas) ont été comparées à des femmes ménopausées n'ayant pas développé de cancers du sein (424 972 patientes dites contrôles).

La conclusion de cette vaste analyse est que tous les THS sont associés à un sur-risque de cancer du sein à l'exception des œstrogènes administrés par voie génitale.

Il ressort de cette étude **qu'une femme sur 50 sous THS oestro-progestatif pendant 5 ans présentera un cancer du sein**. Alors que le risque est de 6,3 % sans traitement hormonal entre 50 et 70 ans dans les pays occidentaux, il passe à 8,3 % dans les 20 ans suivant la mise en route d'une THS oestro-progestatif (+ 2 %). Le risque était de 7,7 % lorsque la prise du progestatif était intermittente (10 à 14 j/mois). Sous œstrogènes seuls, les femmes ménopausées avaient un risque de 6,8 % de voir apparaître un cancer du sein dans les 20 ans suivant le début du traitement (lequel doit

être réservé aux femmes ayant subi une hystérectomie en raison du risque de cancer de l'endomètre).

Dans cette étude, il apparaît par ailleurs que chez les femmes obèses, le risque de cancer du sein était spontanément majoré (rôle du tissu adipeux source de synthèse d'æstrogènes après la ménopause) et qu'un sur-risque n'était pas observé sous THS.

Les auteurs de cette étude indiquent que le THS ne doit pas être cependant banni car utile vis-à-vis des manifestations symptomatiques parfois très handicapantes qui peuvent être associés à la ménopause et qui peuvent altérer la vie quotidienne.

Il convient néanmoins de bien prendre en compte le rôle de la durée du traitement. Ainsi, dans les résultats de cette étude, il ressort qu'un THS pris moins d'un an n'est pas associé à une majoration du risque de cancer du sein et que le risque est nettement plus important pour une prise entre 5 et 14 ans (risque relatif RR à 2,08) qu'entre 1 et 4 ans (RR 1,60).

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast cancer Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. Lancet: 29 Aug 2019. Online

III- BEGAIEMENTS, TRISMUS DEUX EFFETS INDESIRABLES DU METHYLPHENIDATE (RITALINE®) APRES ANALYSE DE BASE DE DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE DE L'OMS

Le méthylphénidate, médicament indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH (trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité) chez l'enfant de 6 ans et plus, fait l'objet de nombreuses mises en garde et précautions d'emploi. **Deux effets indésirables non listés dans son RCP** viennent de faire l'objet de publications tirées de l'analyse de la base de données d l'OMS (VigiBase).

Le premier est le **bégaiement** pour lequel quelques très rares cas ont été rapportés dans la littérature et qui vient d'être évalué par le CRPV de Reims (1). Les auteurs ont analysé les données de VigiBase jusque décembre 2018. Sur 584 cas de bégaiements imputables à un médicament, 17 impliquaient le rôle du méthylphénidate (âge moyen 13,3 ans risque relatif ROR de 1,39). Cette constatation intéressante à prendre en compte peut paraître para-

doxale dans la mesure où les amphétamines et le méthylphénidate ont dans le passé été proposés pour traiter le bégaiement avec une étude versus placebo qui donnaient des résultats favorables (au moins sur certains critères d'évaluation).

Un cas clinique avait été publié en 2015. Rôle de la dopamine dont la libération est majorée par le méthylphénidate ?

En ce qui concerne le **trismus**, celui-ci a déjà fait l'objet de signalement et récemment, une lettre d'information de l'OMS (2) faisait état

d'une évaluation de sa base de données où ce médicament était retrouvé comme **seul médicament imputable dans 27** des 38 cas de trismus enregistrés au niveau international entre novembre 2000 et mai 2018. **Dans un cas, notion de réintroduction positive**.

- 1 TrenqueT. et al. Méthylphenidate and stuttering, Br J Clin Pharmacol: 16 Aug 2019. Seulement on-line
- 2 Attala M. et al. Methylphenidate and lockjaw. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2019: 18-25. No. 4 Sep 2019

IV- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ABIRATERONE (Zytiga®) Hypokaliémie

Rapportée (avec tétraplégie et diarrhée) avec cet inhibiteur de synthèse des androgènes chez un patient âgé de 68 ans traité pour un adénocarcinome prostatique métastatique. Après 3 mois de traitement (1000 mg/j en une prise en association avec de la prednisolone), apparition de vomissements, tendance diarrhéique et faiblesse musculaire marquée. La kaliémie est alors retrouvée à 1,6 mmol/l. Arrêt de l'abiratérone et recharge potassique. Reprise progressive ensuite possible de l'abiratérone.

Rajvanshi J et al. Quadriplegia secondary to abirateroneinduced severe hypokalemia. South Asian J Cancer. 2019;8(3):139. DOI:10.4103/sajc.sajc_343_ 18

AMOXICILLINE/AMOXI CILLINE-ACIDE CLAVULANIQUE (Clamoxyl®... Augmentin®...) Méningite aseptique

Publication de 2 cas- le premier avec l'amoxicilline administré depuis 48 h pour des douleurs dentaires chez un

patient de 62 ans chez qui sont apparus : fièvre et céphalées. Au LCR, pléiocytose lymphocytaire, cultures bactériennes et fongiques négatives, sérologie herpés négative. Deux ans plus tard, deux épisodes similaires à l'occasion de nouvelles prises d'amoxicilline. Fièvre, nausées, vomissements, céphalées disparaissant à l'arrêt de l'amoxicilline. Bilans allergologiques négatifs.- le second chez un patient âgé de 58 ans avec fièvre et céphalées dans les suites proches de la mise en route d'un traitement par amoxicilline-acide clavulanique pour un panaris. LCR: pléïcytose lymphocytaire, culture négative. Deux autres épisodes chez le même patient lors du même traitement à l'occasion de procédures dentaires. Là encore, bilan allergologique négatif. Alarcon E et al. Drug-induced

Alarcon E et al. Drug-induced aseptic meningitis due to amoxicillin. Allergy. 2015;70:524-525.

DOI:10.1111/all.12723

ATEZOLIZUMAB (Tecentriq®)

Pemphigoïde bulleuse

Chez un patient de 82 ans traité depuis plus d'un an pour un carcinome cutané à cellules squameuses. Apparition de bulles situées essentiellement au niveau des membres supérieurs. Evolution favorable après arrêt du traitement et instauration d'une corticothérapie. Amélioration alors constatée avec cependant à distance de l'arrêt d'érosions érythémateuses au niveau des avant-bras. Biopsie retrouvant des lésions au niveau sousépidermique avec immunofluorescence positive pour C3 et IgG. Après corticothérapie à fortes doses, évolution favo-

Leavitt E, Holland V, et al. A case of atezolizumab-induced photodistributed bullous pemphigoid. Dermatologic Therapy. 2019;32(4):e12924. DOI:10.1111/dth.12924

CEFEPIME (Axépim®) Encéphalopathie

Chez une patiente âgée de 66 ans, diabétique, avec de nombreuses co-morbidités prise en charge pour une fasciite nécrosante avec choc septique. Deux jours après introduction d'un traitement par céfépime, apparition d'une aphasie, d'une confusion persistant malgré une adaptation posologique du fait de la dégradation de la fonction rénale. Ce n'est que dans les 4 jours suivant l'arrêt complet du céfépime que l'état de la patiente s'est amélioré avec retour à une vigilance normale et à la disparition des troubles de la parole. Les auteurs considérent que le risque d'encéphalopathie est mal connu. A noter que des cas ont été enregistrés par le CRPV d'Amiens avec mise en évidence de concentrations circulantes excessives (dont certains ont fait l'objet de publications) et multiples communications de l'ANSM à ce sujet.

Subedi A et al. Cefepime-Induced Neurotoxicity: An Underappreciated Cause of Encephalopathy. American Journal of Therapeutics. 2019;26(4):e547-e548. DOI:10.1097/MJT.00000000 00000801

CEFIXIME (Oroken®) Dermatose à IgA linéaire

Rapportée chez une enfant de 4 ans traitée pour une infection urinaire. Apparition de lésions bulleuses diffuses dans les suites proches de ce traitement par céfixime. Localisation cutanée surtout au niveau de la face et de l'abdomen mais également au niveau des muqueuses buccales et génitales. Pas d'anomalie biologique. Pas de signe de Nikolsky. A l'histologie, infiltrats neutrophiles sousépidermiques avec mise en évidence en immunofluorescence de dépôts d'IgA sans dépôt de C3 ou d'IgG. Positivité en immunofluorescence indirecte pour les anticorps anti-IgA. Evolution favorable sous corticoïdes.

Sarikaya Solak S et al. Cephalosporin-induced linear IgA dermatosis in a child: Case report and literature review. Dermatologic Therapy. 2019;32(4):e12927. DOI:10.1111/dth.12927

CLARITHROMYCINE (Zéclar®)

Hallucinations visuelles

Rapportées chez une enfant de 4 ans après la 2ème prise de cet antibiotique pour une infection pulmonaire avec agitation et sensation de frayeur. Voyait des serpents qui l'entouraient et entraient dans son corps. Examen neurologique sans particularité, grande anxiété. Evolution favorable avec disparition des hallucinations dans les 3 jours de l'arrêt.

CLOZAPINE (Léponex®) Péricardite

Associée à une myocardite chez un patient de 26 ans recevant ce traitement depuis 8 mois pour des troubles schizoaffectifs. Douleur thoracique rétrosténale brutale irradiant au niveau de l'épaule gauche associée à une dyspnée et à une hypersudation. Frottement péricardique à l'auscultation. Augmentation BNP, troponine, CRP. A l'ECG, tachycardie jonctionnelle, ESV, sous-décalage de ST... A l'échocardiographie, mise en évidence d'une péricardite et

une hypokinésie ventriculaire globale avec fraction d'éjection à 30 %. Le reste du bilan permettait d'éliminer une insuffisance coronarienne et d'objectiver un oedème pulmonaire. Evolution initialement défavorable malgré la prise en charge thérapeutique (et l'arrêt de la clozapine), puis favorable sous corticothérapie et administration d'immunoglobulines. Cheng A et al. Intravenous Immunoglobulin and Methylprednisolone for Clozapine-Associated Perimyocarditis. American Journal of Therapeutics. 2019;26(4):e485 -e486. DOI:10.1097/MJT.00000000 00000751

GINKGO BILOBA (Ginkor fort®)

Hyphéma

Hyphéma (qui correspond à la présence de sang dans la chambre antérieure de l'oeil au niveau de l'iris) rapportée chez une patiente âgée de 78 ans. Pas de notion de facteur pouvant favoriser un tel effet (manoeuvre de Valsalva, traumatisme oculaire, tumeur des corps ciliaire...) ni de médicament pouvant être impliqué (anticoagulants, antiagrégants plaquettaires). Evolution spontanément favorable avec résorption totale rapide de l'hémorragie. Un cas déjà rapporté avec le gingko biloba dont on sait par ailleurs qu'il peut être responsable de certaines complications hémorragiques (en fait non retrouvées dans le RCP). Mécanisme potentiel: inhibition de l'agrégation plaquettaire indépendante de la voie de l'acide arachidonique. Callet M et al. Un hyphéma

Callet M et al. Un hyphéma spontané. Journal Français d'Ophtalmologie.

2018;41(5):480 -482. DOI:10.1016/j.jfo.2017.09.01

IBRUTINIB (Imbruvica®) Cytopénies auto-immunes

Quatre cas sur une analyse rétrospective d'une série de 193 patients traités pour leucémie lymphoïde chronique. Dans les suites de la mise en route du traitement, survenue d'une anémie isolée de la lignée rouge, d'une anémie aplasique, d'une neutropénie auto-immune et d'une anémie hémolytique auto-immune. Hampel PJ et al. Autoimmune cytopenias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib in routine clinical practice at an academic medical centre. Br J Haematol.

2018;183(3):421 -427. DOI:10.1111/bjh.15545

LIRAGLUTIDE (Victoza®) Lithiases vésiculo-biliaires

Dans l'étude multicentrique internationale en double aveugle LEADER évaluant le liraglutide versus placebo pendant 3,5 à 5 ans chez des patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire, une analyse post-hoc a mis en évidence une majoration significative sous liraglutide de manifestations aiguës de lithiase bilaire et vésiculaire (+ 60 %) et une multipication par 3 du risque de voir apparaître des calculs vésiculaires sans complications. Ces données demandent à être confirmées. Pour rappel, un autre risque documenté avec les analogues de GLP-1 est de celui de pancréatites aiguës et potentiellement de cancer du pancréas (ce qui reste à confirmer). A prendre en compte dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque lequel reste tout à

fait favorable pour leur utilisation dans le diabète de type 2. Nauck MA et al. Effects of Liraglutide Compared With Placebo on Events of Acute Gallbladder or Biliary Disease in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk for Cardiovascular Events in the LEADER Randomized Trial. Dia Care.

2019;42(10):1912 -1920. DOI:10.2337/dc19-0415

NIVOLUMAB (Opdivo®) Myocardite auto-immune

Sévère d'évolution fatale rapportée chez une patiente âgée de 79 ans dans le cadre du traitement d'un cancer pulmonaire non à petites cellules. Seconde ligne de chimiothérapie après apparition de métastases. Une dizaine de jours après la 1ère administration, apparition d'une dyspnée fébrile et de myalgies. Biologiquement, augmentation des CPK et de la troponine. Malgré l'instauration d'une corticothérapie, insuffisance respiratoire nécessitant ventilation non invasive puis s'aggravant rapidement et décès au bout de 5 jours. A l'analyse postmortem, mise en évidence d'une congestion des poumons et du foie avec histologiquement infiltration lymphocytaire T.

Peters N et al. Immunotherapy - a double edged sword : a case of fatal myocarditis and complete response. Irish Medical Journal. 112(5):937.

OLMESARTAN MEDOXOMIL (Olmetec®, Altéis®...)

Gastrite érosive

Rapportée chez une patiente âgée de 74 ans traitée par olmésartan. A partir d'un mois après le début du traitement qu'elle avait déjà pris dans le passé, perte de poids et douleurs épigastriques ne s'améliorant pas sous oméprazole. Mise en évidence d'une gastrite érosive à la FOGD, avec atteinte duodénale plus légère. A la biopsie, signes d'atteinte inflammatoire et ulcération gastrique. Présence de lymphocytes et d'éosinophiles intra épithéliaux. Evolution favorable à l'arrêt sur le plan clinique, endoscopique et histologique. Shenbagaraj L et al. Olmesartan-associated severe gastritis and enteropathy. BMJ Case Rep. 2018;11(1):e226133. DOI:10.1136/bcr-2018-226133

TICAGRELOR (Brilique®) Apnée du sommeil

Rapportée chez un patient âgé de 69 ans qui était pris en charge depuis 2014 pour un syndrome d'apnée du sommeil obstructif sévère. Hospitalisé en 2018 pour syndrome coronaire aigu. Un traitement par ticagrélor est alors instauré. Dans les jours qui suivent, dégradation nette des paramètres ventilatoires avec majoration importante des index d'apnée hypopnie nocturnes avec hypercapnée. Il n'est parallélement pas mis en évidence de dégradation de la fonction contractile cardiaque. Correction de ces anomalies après remplacement du ticagrélor par du clopidogrel. Réadministration (par erreur) quelques mois plus tard du ticagrélor réapparition des phénomènes d'apnée hypopnée du sommeil et respiration de Cheyne-Stokes avec dégradation de la gazométrie artérielle. La dyspnée est par elle même un effet indésirable rapporté avec le ticagrélor. Antiagrégant donc à éviter chez le patient présentant un

syndrome d'apnée du sommeil.

Paboeuf C et al. Ticagrelor-Associated Shift From Obstructive to Central Sleep Apnea: A Case Report. JCSM. 2019 : 15 (08) : 1179-

1182.DOI:

10.5664/jcsm.7818.





CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

CHU Amiens Picardie Site Sud 1 rond-point du professeur Christian Cabrol 80054 AMIENS CEDEX 1

Tél: 03 22 08 70 96 03 22 08 70 92 **Fax**: 03 22 08 70 95 pharmacovigilance@chuamiens.fr

Rédacteur en chef

Pr. M. Andréjak

Ont également participé à ce numéro :

K. Masmoudi

B. Batteux

Y. Bennis

C. Gilliot

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 et une fiche de déclaration sont disponibles sur notre site web : http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-

Reflets de la littérature : https://www.zotero.org/vigip harmamiens/items

pharmacovigilance-amiens

SOMMAIRE

I – INFORMATIONS DE L'ANSM, de l'EMA, DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

2

A-La ceftriaxone (Rocéphine® et génériques) ne doit pas être administrée par voie sous-cutanée

B- Alpha-amylase (Maxilase maux de gorge®, Alfa-Amylase Biogaran conseil®) et hypersensibilité

C- L'EMA confirme la nécessité de tenir compte du risque élevé de thrombose avec le tofacinitib (Xeljanz®) à 10 mg x2/j

D- Savoir évoquer le rôle des IEC mais aussi des ARA II (sartans) et des gliptines en cas d'angioedème bradykinique – Rappel de l'ASNM

E- Nécessité de vérifier les blisters de Minisintrom®

II - PERIOSTOSE ET VORICONAZOLE. UN EFFET INDESIRABLE DES TRAITEMENTS PROLONGES A SAVOIR RECONNAITRE

4

III - LE PROTOXYDE D'AZOTE, UN GAZ A USAGE MEDICAL (POUR SES EFFETS ANESTHESIQUES ET ANALGESIQUES), A USAGE CULINAIRE... DES RISQUES NEUROLOGIQUES GRAVES ASSOCIES A SON USAGE DETOURNE

5

IV – HYPOGLYCEMIES. UN EFFET INDESIRABLE DU TRAMADOL DE PLUS EN PLUS DOCUMENTE

6

V- REFLETS DE LA LITTERATURE

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

I - INFORMATIONS DE L'ANSM, de l'EMA, DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A-La ceftriaxone (Rocéphine® et génériques) ne doit pas être administrée par voie souscutanée

Cette information fait suite à une réévaluation européenne qui a conclu à l'absence de bénéfice démontré de cette voie d'administration alors que celle-ci peut être à l'origine d'effets indésirables potentiellement graves :

- Réactions au site d'injection de type érythème, rash, douleur, œdèmes
- Nécroses dans de rares cas

La mention de cette voie d'administration est retirée des notices et étiquetages des spécialités à base de ceftriaxone.

ANSM – Ceftriaxone (Rocéphine® et génériques) – Usage non conforme par voie souscutanée – 23 octobre 2019.

B- Alpha-amylase (Maxilase maux de gorge®, Alfa-Amylase Biogaran conseil®) et hypersensibilité

L'alpha-amylase est indiquée comme traitement d'appoint des états congestifs de l'oropharynx de l'adulte et de l'enfant de plus de 6 ans. Elle existe sous forme de comprimés et de sirop. Il s'agit d'un médicament à prescription médicale facultative pouvant être délivré sans prescription médicale dans le cadre d'un conseil officinal.

Il est rappelé l'existence avec ces médicaments de réactions d'hypersensibilité qui peuvent être cutanées mais également des manifestations sous la forme de réactions anaphylactiques telles qu'urticaire, angioedème, bronchospasme voire choc anaphylactique.

Lors de la prescription ou de la délivrance de ces spécialités, il convient d'informer le patient sur ce risque :

 vérifier l'absence d'antécédents d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, en particulier parabens dans la forme sirop, (qui sont présents sous la forme de parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle sodé qui sont les méthyl et propylparabens) et de jaune orangé dans les formes buvables lequel est également présent dans la forme comprimé.

 informer les patients de la nécessité d'arrêter le traitement et de consulter rapidement un médecin en cas d'apparition d'une éruption ou de difficultés respiratoires, d'œdème du visage...

ANSM – Alpha-amylase et risque de réactions anaphylactiques 17 octobre 2019.

C- L'EMA confirme la nécessité de tenir compte du risque élevé de thrombose avec le tofacinitib (Xeljanz®) à 10 mg x2/j

Comme évoqué dans les numéros de Vigipharm Amiens d'avril 2019, le risque thrombogène élevé de ce puissant inhibiteur de janus kinases (enzymes fortement impliquées dans les phénomènes inflammatoires au cours des rhumatismes rhumatoïde et psoriasique et de la recto-colite hémorragique) a fait l'objet de restrictions dans son utilisation du fait de la mise en évidence d'un risque accru d'embolies pulmonaires (EP) et de thromboses veineuses profondes (TVP). Il avait, en particulier, été décidé la contre-indication de la dose de 10 mg x2 /jour (qui peut être utilisée dans la rectocolite hémorragique, celle recommandée dans la polyarthrite rhumatoïde et dans le rhumatisme psoriasique étant de 5mg x2/j) en cas de facteurs de risque de thrombose : contraception hormonale combinée, traitement hormonal de la ménopause, antécédents de TVP ou d'EP, trouble héréditaire de la coagulation, tumeur maligne...

L'analyse des données disponibles dans les études cliniques par le Comité Européen de pharmacovigilance (PRAC) confirme le risque élevé de thrombose veineuse (initialement démontré dans un essai clinique versus anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde).

Il est, de plus, rapporté que le risque est plus marqué en cas de traitement prolongé chez le patient âgé de plus de 65 ans (de même que celui d'infections sévères). Il est demandé que ce risque soit pris en compte dans le RCP et noté au niveau des documents d'aide à la prescription et sur la carte-patient.

European Medecines Agency. Xeljanz to be used with caution for all patients at high risk of blood clots. EMA/584781/2019. 31 October 2019.

D- Savoir évoquer le rôle des IEC mais aussi des ARA II (sartans) et des gliptines en cas d'angioedème bradykinique – Rappel de l'ASNM

L'ANSM rappelle un certain nombre d'informations concernant les angioedèmes bradykiniques qui peuvent être dus à une inhibition de la dégradation de la bradykinine par différentes classes de médicaments, les IEC, les ARA II et les gliptines (inhibiteurs de dipeptidylpeptidase). Ces angioedèmes se manifestent le plus souvent par des œdèmes de l'hypoderme, non prurigineux, d'apparition brutale, localisés principalement au niveau du visage et de la sphère ORL (langue et lèvres, voies aériennes supérieures). Une atteinte larvngée est rapportée dans 30 % des cas d'angioedème de la face chez un patient traité par IEC ou plus rarement par sartan. La localisation laryngée est à haut risque d'asphyxie. L'angioedème bradykinique peut aussi être localisé au niveau d'autres muqueuses comme la muqueuse digestive se traduisant par des douleurs abdominales d'intensité variable et/ou la diarrhée.

A la différence de l'autre type d'angioedème (les angioedèmes histaminiques soit allergiques, IgE médiés, soit non allergiques), ces angioedèmes ne sont pas associés à des manifestations urticariennes et le délai d'apparition est très variable (quelques heures à plusieurs années après le début du traitement). Ces angioedèmes peuvent être récidivants (avec majoration de leur sévérité) avec des cas où la récidive est survenue dans les mois suivants l'arrêt de l'IEC ou du sartan, ce qui peut compliquer le diagnostic. (NDLR: les corticoïdes sont par ailleurs inefficaces lors de la crise.) Ces angioedèmes bradykiniques peuvent être héréditaires ou acquis par déficit en C1 estérase (en cas de doute vérifier le taux de C1 inhibiteur (pondéral ou fonctionnel) et de C4).

L'apparition d'un angioedème bradykinique chez un patient traité par IEC ou ARA II qui peut être favorisée par la prise associée d'une gliptine doit conduire à l'arrêt immédiat (du médicament) et à la contre-indication à vie de ces classes thérapeutiques.

Les patients doivent être sensibilisés à ce risque et savoir qu'en cas de gonflement de la face, des lèvres, de la langue ou de la gorge, de difficultés à avaler, ou à respirer et/ou de douleurs abdominales, ils doivent consulter un médecin en urgence.

ANSM – Angioedème bradykinique: penser aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) mais aussi aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) et aux gliptines – Point d'information – 12 novembre 2019

E- Nécessité de vérifier les blisters de Minisintrom®

Dans certaines alvéoles de blisters de Minisintrom®, il peut y avoir 2 comprimés (soit intacts, soit abimés, écrasés). Risque de prise de 2 comprimés au lieu d'un seul. Message essentiellement pour les pharmaciens à qui il est demandé de vérifier les blisters avant leur dispensation.

Lots susceptibles d'être concernés : 1804845 exp 10/2019 1802545B exp 01/02021 1802546B exp 01/2021.

ANSM – ANSM demande aux pharmaciens de vérifier les blisters de Minisintrom 1 mg au moment de leur dispensation – Point d'information – 31 octobre 2019.

II - PERIOSTOSE ET VORICONAZOLE. UN EFFET INDESIRABLE DES TRAITEMENTS PROLONGES A SAVOIR RECONNAITRE

Le voriconazole (Vfend®, génériques) fait partie des antifongiques triazolés de seconde génération avec une efficacité particulière dans les aspergilloses invasives dont il est le médicament de première intention (souvent sous forme de traitements prolongés en particulier dans les hémopathies malignes ou sous traitements immunosuppresseurs après transplantation d'organe) avec une activité particulièrement marquée vis-à-vis d'Aspergillus fumigatus.

La périostose est un effet indésirable qui lui est assez spécifique. Tout récemment, une illustration à propos d'un cas clinique a été publiée par Hedrick (1) avec des images de déformation caractéristiques au niveau des mains et en particulier des doigts avec aspects de gonflements (douloureux), le patient ayant par ailleurs des atteintes similaires au niveau des épaules, des coudes, des genoux, du rachis lombaire. Sont également rapportées des images radiologiques très évocatrices de périostose, dense, irrégulière, d'aspect nodulaire des mains et des poignets. Les phosphatases alcalines étaient à plus de 7 N. L'interruption du traitement a permis la diminution des phénomènes douloureux à 7 mois mais avec persistance au niveau des mains d'une gêne à la mobilisation.

Une revue générale sur les effets indésirables des antifongiques azolés (2) détaille les caractéristiques et mécanismes potentiels des effets indésirables de cette classe thérapeutique en commençant cette mise au point par les données concernant les périostoses sous antifongiques.

Les périostoses sous voriconazole ont fait l'objet de publications depuis 2011, cas cliniques isolés, puis des séries de cas avec en particulier une revue sur les cas publiés de Adwan en 2017 (3).

Celles-ci se manifestent cliniquement par des douleurs qui peuvent être diffuses ou localisées, musculaires et osseuses. Les périostoses avec ou sans exostoses peuvent se manifester à l'examen par des déformations nodulaires (et surtout par des aspects caractéristiques en imagerie, radiologie et scanner) au niveau des phalanges, des poignets, des avant-bras, des bras, des clavicules (plus rarement au niveau

des hanches et des membres inférieurs). Ces aspects sont similaires à ceux observés dans la périostose déformante liée à une intoxication fluorée.

Les signes de périostose apparaissent après 100 jours à plusieurs années de traitement. Les douleurs et les concentrations de phosphatases alcalines diminuent dans les 2 à 5 mois suivant l'arrêt du traitement, la régression des images radiologiques étant nettement plus tardive. En cas de nécessité de maintenir un traitement antifongique, il est recommandé de passer à l'itraconazole, antifongique azolé ne contenant pas de fluor.

Le fluor est la première explication apportée à ces périostoses. Le voriconazole en contient trois atomes. Une dose de 400 mg de voriconazole apporte 65 mg de fluor (par comparaison 1 litre d'eau de boisson apporte 1 mg). 99 % du fluor absorbé est capté par les tissus minéraux (os, dents). Les concentrations de fluor mesurées chez les patients sont nettement plus importantes qu'avec les autres antifongiques azolés contenant du fluor (2 atomes et non 3) : fluconazole, posaconazole, isavuconazole. Le fluor est éliminé par le rein. Celui-ci non fixé à des protéines plasmatiques est filtré par le glomérule, une partie étant ensuite réabsorbée au niveau tubulaire. Les taux de fluor sont plus élevés chez l'insuffisant rénal.

D'autres mécanismes pourraient également être en cause et être spécifiques du voriconazole : d'une part, des mécanismes proinflammatoires et d'autre part un effet du voriconazole sur les ostéoblastes dont il contribue à la différenciation et à la maturation en ostéocytes (comme montré dans des études sur ostéoblastes isolés de souris, effet non retrouvé avec le fluconazole).

- 1 Hedrick J, Droz N Voriconazole-induced periostotis N.Engl.J.Med 2019;381,15
- 2 Benitez LL, Carver PL adverse effects with long-term aministration of azole antifungal agents Drugs 2019;79:833-53
- 3 Adwan MH. Voriconazole-induced periostitis: a new rheumatic disorder Clin Rheumat 2017;36:609-15

III - LE PROTOXYDE D'AZOTE, UN GAZ A USAGE MEDICAL (POUR SES EFFETS ANESTHESIQUES ET ANALGESIQUES), A USAGE CULINAIRE... DES RISQUES NEUROLOGIQUES GRAVES ASSOCIES A SON USAGE DETOURNE

Le protoxyde d'azote (N₂O) aussi connu sous le nom de gaz hilarant est utilisé, de longue date, en médecine par inhalation mélangé à l'oxygène (MEOPA, Kalinox®, Entonox®...) comme adjuvant à l'anesthésie générale, adjuvant de l'analgésie au bloc opératoire ou en salle de travail pour les analgésies de courte durée, ainsi que pour la sédation en soins dentaires. Dans le cadre médical, il suit une partie de la réglementation des produits stupéfiants.

Le protoxyde d'azote a par ailleurs des utilisations non médicales en particulier comme gaz propulseur pour les aérosols de crème chantilly. Dans ce cadre culinaire, il est soumis à la réglementation des produits de consommation courante et est en vente libre en supermarché et sur Internet.

Ce sont les cartouches pour siphon de crème chantilly qui font l'objet d'utilisations détournées en particulier dans le cadre d'utilisations festives ou récréatives, ceci depuis le début des années 90 avec, semble-t-il, une majoration nette récente de ce type de pratique touchant un nouveau public (jeunes collégiens, lycéens et étudiants). De plus, sont observées des cas de consommations répétées, voire quotidiennes, au long cours et en grande quantité.

Les effets recherchés sont les sensations d'euphorie avec modifications des perceptions sensorielles, sensations de dissociation de la conscience d'avec le corps, de désinhibition avec des accès de fou rire (gaz hilarant). Ces effets apparaissent très rapidement (passage systémique après inhalation pulmonaire en moins de 5 minutes) avec des concentrations intracérébrales proches des concentrations inhalées.

Les conséquences de l'utilisation de fortes doses de protoxyde d'azote peuvent être immédiates, gelures des lèvres, du nez, des mains, des cordes vocales (le gaz libéré est très froid en raison de la décompression), détresse respiratoire (oxygène remplacé par N₂O), perte des

réflexes de toux et de déglutition (avec risque de fausses routes).... Des manifestations de type sevrage (anxiété, tremblements, douleurs abdominales...) peuvent survenir à l'arrêt d'une consommation régulière répétée (dépendance potentielle).

Les risques liés à l'utilisation régulière et/ou à forte dose de N₂O sont par ailleurs des troubles neurologiques graves dont des atteintes médullaires souvent irréversibles à type de sclérose combinée de la moelle responsable de syndrome cordonnal postérieur et d'une atteinte pyramidale médiée par la carence en vitamine B12 liée à l'oxydation du cobalt qu'elle contient par le N₂O, ou surtout par la perte d'activité de la vitamine B12 par inhibition des 2 enzymes qui en dépendent, la méthionine synthase et la L-méthylmalonyl CoA mutase.

Les taux de vitamine B12 peuvent ou non être diminués. Par contre, les taux d'acide méthylmalonique et d'homocystéine qui ne sont plus métabolisés sont à des concentrations élevées. L'augmentation des taux d'homocystéine peut expliquer les phénomènes de démyélinisation. Ce risque est bien entendu plus marqué en cas de déficit préexistant en vitamine B12.

Depuis Janvier 2019, 25 effets indésirables sévères ont été signalés au réseau d'addictovigilance, dont 10 avec séquelles, 8 provenant de la région Hauts-de-France.

Il est important de savoir reconnaître les risques associés à ce mésusage afin de mettre en place une prise en charge thérapeutique rapide et adaptée des usagers concernés. Cela passe aussi par le renforcement du signalement en addictovigilance ainsi que par la diffusion de messages de vigilances aux usagers.

ARS Hauts-de-France 19/11/2019, communication, ars-hdf-communication@ ars.sante.fr

IV – HYPOGLYCEMIES. UN EFFET INDESIRABLE DU TRAMADOL DE PLUS EN PLUS DOCUMENTE

Le tramadol est commercialisé en France depuis 1997 avec une utilisation qui est devenue particulièrement importante depuis le retrait du marché en 2011 du dextropropoxyphène (utilisé en association avec le paracétamol sous le nom de Di-Antalvic®). Le tramadol est commercialisé dans un grand nombre de spécialités, soit seul (Topalgic®, Contramal®, génériques), soit en association au paracétamol.

L'hypoglycémie était un effet indésirable condextropropoxyphène. Des d'hypoglycémies ont été rapportés avec le tramadol il y a un peu plus d'une dizaine d'années avec la publication de cas cliniques en France dont la plus ancienne date de 2006 (1) suivis d'autres cas issus de la notification de pharmacovigilance en France (2,3). Une étude de 2012 réalisée sur les données de la Base Nationale de pharmacovigilance (BNPV) (4) comparant des cas d'hypoglycémie sous tramadol (alors 43) et ceux enregistrés sous dextropropoxyphène (72). Les caractéristiques des cas étaient très similaires : délais de survenue de 4-5 jours, pas de différence significative du pourcentage de patients diabétiques (autour de 40 %) ou insuffisants rénaux (16 à 18 %). L'âge moyen des patients se situait autour de 70 ans. Dans une autre étude utilisant les données de la BNPV, il ressortait que, contrairement au tramadol, on ne retrouvait pas d'hypoglycémie imputable à la codéine (5).

Les données se sont ensuite accumulées avec tout d'abord une étude menée par l'équipe du CRPV de Toulouse (6). Il s'agit d'une étude cascontrôle réalisée dans la base de données de la cohorte prospective des médecins anglais. Ont été évalués les patients ayant une première prescription de tramadol ou de codéine avant hospitalisation pour hypoglycémie. Ces cas étaient comparés à des contrôles (10 par cas) en fonction du sexe, de l'âge et de la durée de suivi. Le risque apparaît certes faible mais indiscutable. Une prescription récente de tramadol est retrouvée associée à un surrisque hypoglycémique par rapport à la codéine : incidence brute à 3,0 (IC 95 % 1,3-6,0) pour 10 000 patients/année contre 0,7 (IC 95 % 0,4-1,1) avec la codéine.

Une autre étude cas-contrôle a ensuite été publiée sur une base de données cliniques sur dossiers médicaux au Colorado (7): patients hospitalisés ayant reçu plus d'une dose de tramadol et chez qui avait été réalisé dans les 5 jours suivants au moins un dosage de glycémie (avec comme groupe comparateur des patients ayant reçu de l'oxycodone). Il était retrouvé chez ces patients 46 % d'hypoglycémies chez des diabétiques de type 1 et 17 % chez des diabétiques de type 2 enfin 4,7 % chez des non-diabétiques (contre 1,1 % chez des non-diabétiques ayant pris de l'oxycodone).

Trois études ont été publiées cette année :

- L'étude de Makunts aux USA a été réalisée sur la base FAERS de pharmacovigilance de la FDA (8). L'analyse a porté pendant la pésur de 2004-2019 d'hypoglycémie notifiés sous tramadol mais également avec d'autres opioïdes (dont la méthadone utilisée pour le sevrage morphinique) ainsi qu'avec quatre inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (desvenlafaxine, duloxétine, milnacipran, venlafaxine) et 5 antagonistes NMDA. Les hypoglycémies notifiées étaient significativement plus fréquentes avec le tramadol l'ensemble des autres opioïdes ainsi qu'avec les IRSN et qu'avec les antagonistes des récepteurs NMDA. Seule la méthadone ressortait pouvoir être responsable d'un taux d'hypoglycémies du même niveau que celui du tramadol. Par contre, oxycodone et codéine n'étaient pas significativement à l'origine d'un sur-risque d'hypoglycémies.
- Une étude a été réalisée à Caen (9) sur la base de données de pharmacovigilance de l'OMS (VigiBase) associée à une étude descriptive des données de la BNPV. Il y est retrouvé une augmentation significative du risque d'hypoglycémies avec tous les opioïdes (avec un risque plus net chez les femmes et chez les diabétiques).

• Une dernière étude (10) aux USA ne retrouve pas comme facteur de risque d'hypoglycémie sous tramadol le fait d'être diabétique ou d'avoir une insuffisance rénale.

Au total, ces résultats concordants confirment le risque d'hypoglycémie même si les mécanismes, la comparaison de la fréquence avec d'autres médicaments de la classe des opioïdes et les facteurs favorisant cet effet indésirable restent débattus.

Les mécanismes proposés pour expliquer le risque d'hypoglycémie sous tramadol sont, d'une part, la réponse à la **stimulation des récepteurs** μ aux opiacés (d'autant que l'effet hypoglycémiant du tramadol qui peut être reproduit expérimentalement chez l'animal est antagonisé par la naloxone), d'autre part, l'effet d'inhibition de la recapture de la sérotonine mais aussi des effets d'inhibition des récepteurs au NMDA.

Au total, il faut savoir évoquer le rôle du tramadol en cas d'hypoglycémie survenant quelques jours après le début du traitement.

- (1) Grandvuillemin A et al Hypoglycémies induites pour le tramadol: 2 cas Presse Med 2006;35:1842-4
- (2) Jonville-Bera AP et al Hypoglycémie associée au tramadol chez un diabétique 2010;65:499-500
- (3) Tangourdeau A et al. Hypoglycémies sévères au tramadol: deux nouvelles observations d'un effet indésirable non référencé Rev Med Int 2011;32:703-5
- (4) Bourne C et al. Tramadol and hypoglycemia: comparaison with other step2 analgesic drugs Br J Clin Pharmacol 2012;75:1063-7
- (5) Abadie D et al Effets indésirables « graves » du tramadol : bilan 2010-2011 de pharmacovigilance en France Thérapie 2013 ;68 :77-84
- (6) Fournier JP et al Tramadol use and the risk of hospitalization for hypoglycemia in patients with noncancer pain JAMA Int Med 2015;175:186-93
- (7) Golighty LK et al hypoglycemic effets of tramadol analgesia un hospitalized patients a

- case-contrôle study J Diab Met Dis 2017,16 :30 doi 10.1186/s40200-017-0311-9
- (8) Makunts et al. Restrospective analysis reveals significant association of hypoglycemia with tramadol and methadone in contrast to other opioids Scientific Reports 2019,9 on live 28/09/19: https://doi.org/10.1038/s41598-019-48955-y;
- (9) Chretien B et al Comparative study of hypoglyceamia induced by opioids. Is it a class effect? Expert Op Drug Saf 2019,18:987-92.
- (10) Juba KM et al. A review of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System for Tramadol-Related Hypoglycemia. Annals of Pharmacotherapy: 1060028019885643, 25 Oct .2019. Available from: URL:

http://doi.org/10.1177/1060028019885643

V- REFLETS DE LA LITTERATURE

BEVACIZUMAB (Avastin®) Microangiopathie thrombotique rénale

Cas rapporté chez un patient âgé de 86 ans traité pour cancer colorectal métastatique ayant fait l'objet d'une hémicolectomie. Après 4 cures de bévacizumab, apparition d'une protéinurie associée à une hypoalbuminémie. Un an plus tard, le traitement par bévacizumab est interrompu en raison de la disparition des métastases, il est alors constaté une réduction de la protéinurie avec réélévation de l'albuminémie. Un an plus tard, mise en évidence de métastases péritonéales. Reprise du traitement par bévacizumab. Il est alors mis en évidence un syndrome néphrotique avec oedèmes sévères des membres inférieurs. Biopsie rénale amenant à poser un diagnostic de microangiopathie thrombotique avec sclérose segmentaire glomérulaire avec lésions mésangiales et oedème endothélial. Dépôts de C3 et d'IgM en zone mésangiale. Evolution favorable de la protéinurie et de l'albuminémie après l'arrêt du bévacizumab.

Toriu N et al. Renal-Limited Thrombotic Microangiopathy due to Bevacizumab Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Case Report. Case Rep Oncol. 4 juin 2019;12(2):391-400.

2019;12(2):391 -400. DOI:10.1159/000500716

CELECOXIB (Célébrex®...) Hépatite cholestatique

Rapportée chez une patiente âgée de 74 ans recevant cet AINS sélectif COX2 (coxib)

pour des douleurs lombaires. 4 à 5 h après première prise de 200 mg, nausées, altération brutale de l'état général et douleurs abdominales. Deux jours plus tard, réaction cutanée fugace puis au 4e jour, ictère cutané avec fièvre. Biologiquement, cholestase sévère associée à un certain degré de cytolyse hépatique. Sérologies virales négatives. Recherche d'auto-anticorps également négative. Aggravation progressive des tests hépatiques. Une biopsie est réalisée mettant en évidence une cholangite suppurative avec fibrose périductale. Amélioration transitoire de la cholestase hépatique mais persistance de l'ictère et du prurit. Au 30e jour, nouvelle biopsie hépatique, ductopénie sans autre lésion (type voies biliaires évanescentes). Plusieurs traitements spécifiques réalisés, mais aggravation progessive puis apparition de pancytopénie et insuffisance hépatocellulaire. Evolution fatale.

Larrey E et al. Fatal cholestatic hepatitis after a single dose of celecoxib. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. oct 2019;43(5):e82 -e85.

DOI:10.1016/j.clinre.2018.10.007

IBRUTINIB (Imbruvica®) Hypertension artérielle

Son incidence et sa sévérité apparaissent majorées par l'ibrutinib, (inhibiteur de tyrosine kinase indiqué dans le traitement des lymphomes à cellules du manteau et dans la leucémie lymphoïde chronique) comme le montre une étude menée sur 562 patients consécutifs pris en charge dans l'Ohio et traités essentiellement pour leucémie lymphoïde chronique. Augmentation en moyenne de 5,2 mmHg de la pression systolique avec un nombre important d'augmentations supérieures à 10 mmHg. Celle-ci était retrouvée associée à une augmentation des complications cardiovasculaires majeures (19 % des patients chez qui était constatée une élévation tensionnelle). Chez les patients initialement normotendus, une HTA était mise en évidence dans 71 % des cas. Des études supplémentaires apparaissent nécessaires pour mieux comprendre le mécanisme des ces HTA ou aggravations d'HTA. Dickerson T et al. Hypertension and Incident Cardiovascular Events Following Ibrutinib Initiation. Blood. 3 oct 2019:blood.2019000840. DOI:10.1182/blood.20190008

LITHIUM (Téralithe®) Syndrome néphrotique

Chez un patient âgé de 32 ans. Avec prise de poids et augmentation de taille des reins sans thrombose veineuse rénale ou rétention urinaire. Pas d'insuffisance cardiaque. Evolution favorable. Trois mois plus tard, reprise du traitement par lithium et réapparition du syndrome néphrotique avec oedèmes, les lithiémies étant en zone thérapeutique. Evolution favorable à l'arrêt du traitement (et sous corticothérapie).

Reinhard MA et al. Recurring Nephrotic Syndrome After Lithium Medication: A Case

Report. Journal of Clinical Psychopharmacology. 2019;39(5):516-518. DOI:10.1097/JCP.0000000000 0001078

MYCOPHENOLATE MOFETIL (Cellcept®) Erythème pigmenté fixe

Rapporté chez une patiente âgée de 44 ans présentant un lupus (utilisation hors AMM). Six jours après reprise d'un traitement par mycophénolate (traitement antérieur un an plus tôt), apparition d'érosions douloureuses des lèvres, puis de plaques brunâtres légèrement douloureuses, non prurigineuses au niveau du visage et des bras. Pas de prise d'autres médicaments pouvant expliquer l'apparition de ces lésions. Disparition des atteintes cutanées après arrêt du traitement avec pigmentation résiduelle.

Streight KL et al. A fixed drug eruption caused by mycophenolate. JAAD Case Reports. oct 2019;5(10):838 -839. DOI:10.1016/j.jdcr.2019.07.0 12

NIVOLUMAB (Opdivo®) **Myocardite fulminante**

Avec tachycardie ventriculaire en rafales lors du traitement par cet anti-PD1 d'un cancer de l'oesophage stade III. Dans les suites d'une 2ème cure, élévation des enzymes cardiaques, des CPK et de la troponine-I. Dysfonction systolique ventriculaire gauche. Malgré corticothérapie 1 g/j, amiodarone, bêta-bloquants, aggravation rapide avec bay 3e degré et avec accès répétitifs de tachycardie ventriculaire. Traitement par globuline antithymocyte et corticothérapie puis traitement immunosuppresseur par mycophénolate mofétil (Cellcept®) ainsi que

défibrillateur implantable. Amélioration alors obtenue avec disparition des épisodes de tachycardie ventriculaire et amélioration de la fonction ventriculaire gauche. Reprise ensuite de l'évolution néoplasique (à laquelle a pu contribuer le mycophénolate). McDowall LM et al. Immune checkpoint inhibitor-mediated myocarditis and ventricular tachycardia storm. HeartRhythm Case Reports. oct 2019;5(10):497 -500. DOI:10.1016/j.hrcr.2019.06.0 06

NIVOLUMAB (Opdivo®) Pemphigoïde bulleuse

Chez un patient de 62 ans traité pour carcinome rénal multimétastatique par cet anti-PD1 depuis plusieurs mois. Installation à l'occasion d'une reprise de la pleine dose de nivolumab (un moment réduite) de prurit, urticaire puis lésions bulleuses au niveau des membres. Pas d'amélioration sous dermocorticoïdes et anti-H1 puis sous corticothérapie systémique. Diagnostic de pemphigoïde bulleuse confirmé par mise en évidence d'anticorps anti BP 180 et 230. Bulles sousépidermiques avec infiltration éosinophilique et dépôts linéaires de C3 et d'IgG au niveau de la jonction dermoépidermique en immunofluorescence directe. Evolution favorable à l'arrêt. Reprise possible à distance du nivolumab à demi-dose. Palla AR et al. Bullous pem-2019;11(14):1187-1192.

phigoid associated with the 480-mg nivolumab dose in a patient with metastatic renal cell carcinoma. Immunotherapy. oct

DOI:10.2217/imt-2019-0027

SORAFENIB (Nexavar®)

Aspergillose invasive

Rapportée chez un patient âgé de 64 ans recevant ce médicament inhibiteur multikinase utilisé pour ses propriétés antiprolifératives et antiangiogéniques (avec doxorubicine) pour le traitement d'un carcinome hépatocellulaire. Six semaines après la mise en route de ce traitement (400 mg: 2/j), dyspnée d'aggravation rapide et toux productive. Mise en évidence au scanner de l'apparition d'une excavation au niveau d'un lobe supérieur pulmonaire (sans progression du carcinome hépatocellulaire). Aggravation des lésions sur un scanner réalisé 2 mois plus tard, les cavités pulmonaires devenant bilatérales. Le traitement par sorafénib est alors interrompu puis repris à demidose. Mise en route d'un traitement empirique par itraconazole. Puis, mise en évidence de taux élevés d'IgG dirigés contre Aspergillus fumigatus, lequel était par ailleurs mis en évidence dans les cultures de plusieurs prélévements de pus. Passage au voriconazole, traitement qui a été poursuivi plus de 5 ans. Réduction de taille des cavités pulmonaires mais persistance de troubles respiratoires. Il importe de savoir évoquer rapidement le développement d'infections fongiques (ou non fongiques) pour les prendre en charge le plus précocément possible. Bazaz R et al. Subacute Invasive Aspergillosis Associated With Sorafenib Therapy for Hepatocellular Carcinoma. Clinical Infectious Diseases. 18 juin 2018;67(1):156 -157. DOI:10.1093/cid/ciy038

VANCOMYCINE

Dermatose bulleuse à dépôts linéaires d'IgA

Patiente de 64 ans ayant développé cette pathologie autoimmune après antibiothérapie préventive post-opératoire par vancomycine après une intervention pour prothèse avec utilisation de ciment contenant ce même antibiotique. Apparition après 7 jours de traitement de bulles et d'érosions du tronc, des membres, du cuir chevelu, des muqueuses. Dépôts linéaires d'IgA confirmés par immunofluorescence sur la biopsie cutanée. Amélioration progessive après arrêt de la vancomycine et traitement par corticothérapie. En fait, apparition de nouvelles bulles trois semaines plus tard (rôle du passage systémique à partir du ciment). La dermatose bulleuse à dépôts mésangiaux d'IgA est une pathologie soit idiopathique soit induite par des médicaments, la vancomycine étant le plus souvent en cause, de nombreux autres médicaments ayant aussi (exceptionnellement) été mis en cause : phénytoïne, furosémide, AINS, d'autres antibiotiques... Cas publié en réponse à un autre cas relativement similaire. Gurung P et al. Response to "Linear IgA bullous dermatosis protracted by vancomycinloaded bone cement". JAAD Case Reports. oct 2019;5(10):904 -905. DOI:10.1016/j.jdcr.2019.07.0 17

IV- REFLETS DE LA LITTERATURE





CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

CHU Amiens Picardie Site Sud 1 rond-point du professeur Christian Cabrol 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. Gilliot
- 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 et une fiche de déclaration sont disponibles sur notre site web : http://www.chu-

amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-

pharmacovigilance-amiens

Reflets de la littérature : https://www.zotero.org/vigip harmamiens/items

SOMMAIRE

I – INFORMATIONS DE L'ANSM, DES AUTRES AGENCES DU MEDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	2
A) Le recours à la voie sous-cutanée pour l'administration de ceftriaxone reste possible dans certaines situations sous réserve d'une information	2
B) Précautions particulières pour la prise de Picato® (mébutate d'ingénol) en cas d'antécédents de cancer de la peau	2
C) Mesures pour réduire le risque de migration, en particulier dans l'artère pulmonaire, de l'implant contraceptif Nexplanon - Point d'information	2
D) Fiche d'information pour les patients sur les troubles psychiatriques et de la fonction sexuelle pouvant survenir sous finastéride 1 mg (Propécia® et génériques)	3
E) Définition des 3 situations cliniques pouvant justifier le caractère « non substituable » d'un médicament lors de sa prescription	3
II- LA 17 ^{ème} JOURNEE REGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE AYANT POUR THEME CENTRAL LA IATROGENIE DES MEDICAMENTS ANTI- INFECTIEUX	4
III – UNE TENDANCE POSITIVE CONCERNANT LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES ET L'ANTIBIORESISTANCE EN FRANCE	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 – INFORMATIONS DE L'ANSM, DES AUTRES AGENCES DU MEDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A) Le recours à la voie sous-cutanée pour l'administration de ceftriaxone reste possible dans certaines situations sous réserve d'une information

Nous avions évoqué dans le VigipharmAmiens de novembre 2019 le message de l'ANSM et des laboratoires commercialisant la ceftriaxone (Rocéphine® et ses génériques) que la voie sous-cutanée ne devait pas être utilisée (risques de réactions cutanées pouvant être graves, absence de données cliniques suffisantes, retrait de cette voie suite à une décision de l'Agence Européenne du Médicament de l'ANSM fin 2014). Cette lettre d'octobre 2019 a été modifiée en novembre. Il est maintenant indiqué que « dans certaines situations, le clinicien peut juger indispensable l'administration de la ceftriaxone par voie sous-cutanée au regard du rapport bénéfice-risque pour son patient » sous réserve de l'informer lui ou sa famille d'un risque d'effets indésirables.

Une étude actuellement menée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) vise à recueillir les données pharmacocinétiques et de sécurité d'emploi de certains antibiotiques dont la ceftriaxone administrée par voie sous-cutanée versus voie intraveineuse. A noter une étude menée, il v a quelques années (réalisée au CHU d'Amiens publiée dans la Revue de Gériatrie en 2000) qui mettait en évidence l'obtention de concentrations circulantes équivalentes entre les deux voies. [Melin-Coviaux F, Hary L, Hurtel AS, Andréjak M, Grumbach Y. Etude pharmaco-clinique comparative de la ceftriaxone par voie sous cutanée et intraveineuse chez la personne âgée. Rev Gériatrie 2000; 25: 337-47].

ANSM. Ceftriaxone (Rocéphine® et génériques). Rappel sur les voies d'administration - 14 novembre 2019.

B) Précautions particulières pour la prise de Picato® (mébutate d'ingénol) en cas d'antécédents de cancer de la peau

Ce médicament de chimiothérapie kératolytique topique est indiqué dans le traitement des kératoses actiniques non hyperkératosiques et non hyperthrophiques de l'adulte. Comme indiqué dans le VigipharmAmiens de septembre-octobre 2019, Le comité Européen de pharmacovigilance (PRAC) a fait état d'un risque de cancer cutanés bénins (kératoacanthomes) mais aussi de carcinomes épidermoïdes cutanés avec ce médicament. Dans une lettre aux professionnels datée de septembre 2019 (sur le site de l'ANSM le 15 novembre), dans l'attente des résultats de l'évaluation en cours de ce risque, il est recommandé aux professionnels de santé :

- d'utiliser ce gel avec précaution chez les sujets ayant des antécédents de cancer de peau,
- d'informer leurs patients sur l'importance de consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de lésions cutanées.

PICATO (mébutate d'ingénol) à utiliser avec précaution chez les patients ayant des antécédents de cancer de la peau sur le site de l'ANSM le 15/11/2019.

C) Mesures pour réduire le risque de migration, en particulier dans l'artère pulmonaire, de l'implant contraceptif Nexplanon - Point d'information

Une lettre d'information aux professionnels de santé sera adressée prochainement pour rappeler:

 D'une part, le risque de troubles au niveau du site d'insertion de cet implant contraceptif contenant de l'étonogestrel (le seul disponible en France, sur le marché depuis 1999) se manifestant par des fourmillements ou des troubles de sensibilité de la main. D'autre part, surtout des migrations de l'implant en particulier dans l'artère pulmonaire.

Dans cette lettre, il est précisé que les femmes doivent être informées de ce risque avant la consultation de pose, puis après celleci et qu'une carte patiente leur sera remis en plus de la notice qui rappelle la nécessité de vérifier 1 à 2 fois/mois la présence de l'implant.

Des mesures avaient déjà été prises en 2016 à la suite de premiers signalements de migration de cet implant. Ce risque persiste et a été précisé par des enquêtes de pharmacovigilance. A ce jour, 30 cas de migration dans l'artère pulmonaire ont été signalés depuis mai 2001. Une cause de migration pourrait être une implantation trop profonde avec un risque de positionnement de l'implant directement dans un vaisseau sanguin. Il pourrait s'agir aussi des conséquences d'un choc ou de la répétition de certains mouvements (pour certaines activités sportives?). Ce risque de migration apparaît mal connu des femmes comme des professionnels de santé. Une sensibilisation à ce risque sera donc réalisée ainsi que le rappel des règles à respecter pour la procédure d'implantation.

ANSM. Implant contraceptif Nexplanon: renforcement des mesures de réduction du risque de migration notamment dans l'artère pulmonaire. Point d'information 06/12/2019.

D) Fiche d'information pour les patients sur les troubles psychiatriques et de la fonction sexuelle pouvant survenir sous finastéride 1 mg (Propécia® et génériques)

Nous avions évoqué dans le VigipharmAmiens de février 2019 le risque de troubles psychiatriques et de la fonction sexuelle sous cet inhibiteur de la 5-alpha réductase (responsable d'un effet anti-androgénique par inhibition de la formation de dihydrotestostérone) utilisé à la dose de 1 mg indiqué dans le traitement de l'alopécie androgénétique de l'homme (ainsi que la forme 5 mg indiquée pour les symptômes fonctionnels associés à l'hypertrophie bénigne de la prostate, Chibro-Proscar®). Il était prévu la rédaction d'un document d'information à remettre au patient qui serait élaboré avec les représentants de patients concernés. Ce document vient d'être élaboré pour la forme 1 mg. Cette fiche rappelle les bénéfices attendus (repousse des cheveux) et surtout le risque de survenue de troubles de la sexualité (troubles de l'érection, de l'éjaculation, douleurs testiculaires, baisse de libido) et les troubles psychiques (anxiété, dépression voire pensées suicidaires), ainsi qu'urticaire, prurit, augmentation de la sensibilité et du volume des seins. La conduite à tenir est précisée : arrêt du traitement et consultation du médecin si modification de l'humeur, consultation pour discuter de la pousuite du traitement si trouble sexuel. Arrêt et contact immédiat des services d'urgence si symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité...

ANSM; L'ANSM renforce l'information sur le finastéride 1 mg utilisé contre la chute des cheveux. Point d'information. 10/12/2019.

ANSM. Finastéride 1 mg (Propécia et génériques) Pour la chute des cheveux – Information pour les patients. 10/12/2019.

E) Définition des 3 situations cliniques pouvant justifier le caractère « non substituable » d'un médicament lors de sa prescription

Un arrêté publié au journal officiel le 19/11/2019 définit les situations pour lesquelles les médecins peuvent exclure la délivrance par le pharmacien d'un générique par substitution. Les dispositions de cet arrêté entreront en vigueur le 01/01/2020.

Sont définis **3 catégories de médicaments pours lesquels la mention « non substituable » est possible :**

- 1- Les médicaments à marge thérapeutique étroite chez les patients stabilisés et à l'exclusion des phases d'adaptation du traitement. Les principes actifs concernés : lamotrigine, lévétiracétam, prégabaline, topiramate, valproate de sodium, zonisamide, azathioprine, ciclosporine, mycophénolate mofétyl, mycophénolate sodique, lévothyroxine, buprénorphine et évérolimus
- 2- Certaines situations chez l'enfant de moins de 6 ans, lorsque la forme galénique du princeps n'a pas d'équivalent parmi les génériques appartenant au même groupe
- 3- Pour les patients ayant une contreindication formelle et démontrée à un excipient à effet notoire présent dans tous les médicaments génériques disponibles lorsque le médicament de référence ne contient pas cet excipient.

Il faudra pour le prescripteur indiquer sur l'ordonnance après la mention « non substituable » soit MTE (médicament à marge thérapeutique étroite), soit EFG si forme galénique sans équivalent générique chez l'enfant de moins de 6 ans, soit CIF dans le dernier cas (si contre-indication à un excipient à effet notoire).

Arrêté du 12 novembre 2019 précisant, en application de l'article L 5125-23 du code de la santé publique, les situations médicales dans lesquelles peut être exclue la substitution à la spécialité prescrite d'une spécialité du même groupe générique (Journal officiel N° 0268 du 19 novembre 2019 – texte 5).

II- LA 17^{ème} JOURNEE REGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE AYANT POUR THEME CENTRAL LA IATROGENIE DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX

Le bon usage des médicaments anti-infectieux est depuis de nombreuses années un **problème de santé publique** avec régulièrement des **campagnes de sensibilisation destinées à promouvoir une utilisation la mieux adaptée possible,** visant à éviter les effets indésirables de ces médicaments et à obtenir la meilleure efficacité possible au niveau individuel comme au niveau populationnel. Le but final est d'éviter la sélection de germes résistants aux médicaments disponibles.

La première intervention (Pr J-L SCHMIT) concernait la revue des EFFETS INDESIRABLES DES ANTIRETROVIRAUX. Après le rappel de l'intérêt d'un traitement adapté et précoce dont le but ultime est d'arriver à la disparition des nouvelles contaminations par le VIH (objectif 2030 pour les Hauts de France), les différentes classes d'antirétroviraux ont été présentées, des inhibiteurs de la transcriptase inverse (nucléosidiques, nucléotidiques, non nucléosidiques), aux antiprotéases, antiintégrases, et inhibiteurs d'entrée. La tolérance s'est beaucoup améliorée au fil des années et la mise sur le marché de combinaison en un seul comprimé quotidien a considérablement favorisé l'observance. Pour ces médicaments, les effets indésirables les plus fréquemment observés aujourd'hui sont digestifs (diarrhée, inconfort digestif...), neuropsychiques (insomnies, rêves...) rénaux (tubulopathie en particulier avec le ténofovir sous sa forme disoproxil fumarate). Des effets indésirables peuvent se révéler à distance : accélération du processus athéromateux par perturbations du métabolisme lipidique, intolérance au glucose, développement d'ostéoporose. La question importante des interactions médicamenteuse est une préoccupation quotidienne du prescripteur : variation de l'absorption de certains antirétroviraux par les inhibiteurs de la pompe à protons, interactions par le biais des modifications du métabolisme hépatique par effet inducteur ou inhibiteur des cytochromes... Les patients infectés par le VIH vieillissent, et accèdent naturellement à une polymédication d'autant plus à risque qu'elle émane de plusieurs prescripteurs. Le médecin traitant et le spécialiste hospitalier doivent donc travailler de concert à la sécurité et à l'efficacité thérapeutique.

Le Docteur Corinne DUPONT de l'Agence Régionale de Santé (ARS) des Hauts de France, chargée de mission « lutte contre l'antibiorésistance » a présenté LA POLITIQUE EN REGION HAUTS DE FRANCE DE LA LUTTE CONTRE L'ANTIBIORESISTANCE.

Des informations ont d'abord été présentées sur la connaissance par les Français de la notion l'antibiorésistance. 49 % des personnes avouent ne pas connaître ou connaître insuffisamment cette notion d'antibiorésistance. 78 % reconnaissent que la prescription excessive d'antibiotiques est en cause. Les personnes interrogées se disent sensibles aux informations sanitaires. Des chiffres ont ensuite été présentés avec, en particulier, le fait que si à partir du tout début des années 2000, une baisse de consommation était enregistrée, on observait depuis 2004 une hausse progressive et inquiétante de celleci, en particulier dans les Hauts de France (avec d'importantes disparités intra régionales).

Les chiffres en termes de résistance bactérienne aux antibiotiques sont inquiétants En 2015, 125 000 infections à bactéries multirésistantes en France ont été répertoriées et avec plus de 5 500 décès dus à ces infections. Il est estimé, en fonction des tendances actuelles, que la résistance aux antibiotiques pourrait être la 1ère cause de mortalité (avant le cancer) en 2050. L'évolution est en particulier inquiétante en ce qui concerne les Escherichia à béta-lactamase à spectre élargi.

La lutte contre l'antibiorésistance passe pour une part significative par la réduction de consommation des antibiotiques en ville et en établissement de santé avec l'objectif de rejoindre la moyenne européenne et de passer de 34 doses définies journalières/1 000 habitants en Hauts de France (30 en France) en 2015 à 21/1 000 en 2020. Pour accompagner cet effort, a été mis en place pour les Hauts De France en novembre 2018 un CRAIHF (Centre de Ressources en Antiobiologie et Infectiologie) piloté par les Professeurs FAURE, SCHMIT et SENNEVILLE de façon à assurer un conseil personnalisé disponible sur demande aux heures ouvrables du lundi au vendredi pour l'Oise, l'Aisne et la Somme 06.28.98.16.70) et avec un nouveau site internet d'information pour les professionnels de santé et les usagers (www.gilar.org). Parmi les actions récentes ou en cours, on peut citer la mise en place d'outils ciblés dans les infections urinaires et l'expérimentation des TROD angine (Tests Rapides d'Orientation Diagnostique) qui peuvent être réalisés par les pharmaciens ou demandés par le médecin et réalisés par le pharmacien.

Une présentation a ensuite été faite par le **Dr Marie-Charlotte QUINTON-BOUVIER**_d'un sujet de plus en plus débattu, **la resistance d'***Aspergillus fumigatus* aux azolés, mythe ou réalité?

Les antifongiques azolés sont le traitement de première intention des aspergilloses, pour lesquelles il existe peu d'alternatives thérapeutiques. Plusieurs mécanismes de résistances acquises ont été mis en évidence dont certaines peuvent être liées à l'environnement. Les pesticides triazolés, largement utilisés en agriculture dans toute l'Europe, ont une structure chimique très voisine de celles des antifongiques azolés utilisés en médecine. Ainsi, certaines mutations d'abord retrouvées dans le milieu agricole apparaissent aujourd'hui être à l'origine d'échappements thérapeutiques.

Au CHU d'Amiens, il a pu être montré que parmi plus d'une centaine de souches d'*Aspergillus fumigatus* isolées et testées entre 2015 et 2018, plus de 10% présentaient une résistance aux azolés dont la plupart étaient des résistances induites par l'environnement. Il est donc important et d'actualité de soulever le problème des résistances pouvant être liées à l'exposition aux pesticides

Le Dr Annie-Pierre JONVILLE (du CRPV de Tours) a ensuite traité du ROLE POTENTIEL DES AINS DANS LA SURVENUE D'INFECTIONS BACTERIENNES GRAVES (mythe ou réalité?). Il a tout d'abord été bien établi (confirmé par des données pharmaco-épidémiologiques solides) que la prise d'un AINS au cours de la varicelle augmentait de façon importante le risque d'infections de la peau et des tissus mous, d'infections inva-

sives à streptocoques béta-hémolytiques A, de fasciites nécrosantes, d'où l'ajout, en 2002, au RCP des AINS, de mises en garde et précautions d'emploi : « déconseillés si varicelle ».

Ont ensuite été rapportés les résultats du **suivi national de pharmacovigilance** (cas notifiés pour l'ibuprofène et le kétoprofène entre 2000 et 2018), suivi mené par les CRPV de Tours et de Marseille. Pendant cette période, ont été analysés les cas graves (en éliminant les infections localisées non invasives, les traitements au long cours par AINS et les déficits immunitaires) : 337/639 cas retenus avec l'ibuprofène, 49/205 avec le kétoprofène. Par ordre de fréquence, il s'agit :

- d'infections sévères de la peau et des tissus mous (dermohypodermites, fasciites nécrosantes) dont 1 décès et 5 cas avec séquelles
- de pneumopathies aiguës communautaires compliquées le plus souvent à pneumocoques.

Les données pharmaco-épidémiologiques disponibles menées chez des enfants ou chez des adultes suggèrent toutes l'association entre exposition à un AINS et risque.

- de **complications infectieuses pleuropulmonaires** (multiplié par 1,8 à 8). Une étude menée dans 15 services de pédiatrie a mis en évidence un risque multiplié par 2,8 d'emphysème pleural.
- de sepsis sévères avec parfois syndrome de choc toujours de survenue très aiguë après un début d'infection relativement banal.
- de mastoïdites, médiastinistes
- d'infections graves de SNC (emphysèmes, méningites/méningo-encéphalites bactériennes, abcès cérébraux) dans la moitié des cas chez des enfants et des adultes jeunes.

Des données expérimentales suggèrent fortement que les AINS peuvent majorer la sévérité des infections bactériennes soit en favorisant la multiplication des bactéries, soit en diminuant l'efficacité des antibiotiques.

Au total, un rôle aggravant des AINS, en particulier l'ibuprofène, lorsqu'ils sont pris pour traiter la fièvre ou la douleur associée à une infection bactérienne débutante.

Un message d'information a été diffusé par l'ANSM en avril 2019 pour privilégier dans ces situations l'usage du paracétamol et appliquer les règles de bon usage suivantes :

- prescrire et utiliser les AINS à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte
- arrêter le traitement dès la disparition des symptômes
- ne pas prolonger le traitement au-delà de 3 jours en cas de fièvre
- ne pas prolonger le traitement au-delà de 5 jours en cas de douleur
- ne pas prendre deux médicaments AINS en même temps
- éviter la prise des AINS en cas de varicelle (des cas étant toujours observés dans ces conditions).

Ce message doit aussi concerner les patients et les parents (médicaments à prescription médicale facultative, disponible en automédication).

LE ROLE DES ANTIBIOTIQUES PRIS DANS LA PETITE ENFANCE COMME FACTEUR DE RISQUE DU DEVELOPPEMENT DE MALADIE ATOPIQUE a fait l'objet de nombreuses études passées en revue par le **Dr Benjamin BATTEUX**. L'atopie se caractérise par une réponse du système immunitaire avec des allergènes communément présents dans l'environnement avec production d'anticorps de type IgE à l'origine de phénomènes d'hypersensibilité de type 1.

On observe au cours des dernières décennies d'une part, une majoration de cas d'allergies alimentaires, d'asthme, de rhinites allergiques, d'eczémas... qui apparaît assez parallèle à l'augmentation de la prescription d'antibiotiques à large spectre. Des études pharmaco-épidémiologique consacrées à cette problématique se sont multipliées depuis la fin des années 1990. 34 de ces études (22 de cohortes, 6 type cas-témoins et 8 études transversales) ont fait l'objet d'une méta analyse (Ahmadizar et al. 2018). Celle-ci retrouve de fait une maioration significative de rhino-conjonctives allergiques, d'eczéma, d'allergies alimentaires.

Un certain nombre d'arguments plaide pour le rôle de la voie des lymphocytes T helper (Th) de type 2 qui resterait prédominante par rapport à la voie Th1 (données biologiques et études chez les rats exposés lors de leur petite enfance à un antibiotique qui développeraient un tel déséquilibre en faveur de la voie Th2). Un autre mécanisme a été mis en avant, celui de la modification du microbiote intestinal. L'interprétation des données épidémiologiques doit rester prudente : atopie conséquence ou cause de la prise d'antibiotiques ? Rôle des infections ?

Quoiqu'il en soit, il convient de veiller à la bonne utilisation des antibiotiques au cours de la petite enfance (comme au cours de toute la vie).

Le Dr Youssef EL SAMAD référent en antibiothérapie au CHU a ensuite fait une présentation sur LE RISQUE IATROGENE LIE AUX ANTIBIOTIQUES UTILISES DANS LES CYSTITES.

Il convient tout d'abord en cas dans les cystites simples de recourir à la bandelette urinaire pour authentifier la réalité d'une infection urinaire et ne traiter qu'en cas de BU positive (leucocytes et/ou nitrites +) par fosfomycine-trométamol ou pivmécillinam. En cas de cystite à risque de complications, il est nécessaire de réaliser un ECBU pour adapter soit d'emblée, soit secondairement (après mise en route d'un traitement jugé ne pouvant être différé) le traitement antibiotique.

Les effets indésirables des différents antibiotiques indiqués dans les infections urinaires ont ensuite été rappelés (trométamol-Fosfomycine®, Monuril®, Uridoz®, le pivmécillinam (Selexid®) ces deux antibiotiques étant ceux recommandés dans les cystites simples, l'amoxicilline, le triméthoprime, utilisé seul (Delprim®) en association au sulfaméthoxazole, Bactrim® et enfin les furanes.

En ce qui concerne les **furanes** (nitrofurantoïne, Furadantine®), un suivi national de pharmacovigilance a été justifié par la **survenue possible d'atteintes hépatiques ou pulmonaires graves** surtout en cas de traitements prolongés avec un certain nombre de recommandations formulées en 2016 : utilisation limitée à la femme, l'adolescente et la petite fille à partir de 6 ans dans les cystites documentées à germes sensibles si pas d'autre antibiotique utilisable par voie orale, traitement de durée limitée à 7 jours, pas d'utilisation en antiobioprophylaxie, informations des patients sur les signes évocateurs d'atteintes pulmonaires ou hépatiques...

De nombreux médicaments peuvent induire et/ou subir une interaction médicamenteuse. Le **Dr Youssef BENNIS** a rappelé **quelques-unes des INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES CLINIQUEMENT PERTINENTES à retenir** dans le domaine des médicaments anti-infectieux :

- Effet inducteur enzymatique de la rifampicine : la rifampicine entraine une augmentation du métabolisme de nombreux médicaments, en particulier lorsqu'il dépend de cytochromes P450 surtout les CYP3A4, 2D6, 2C9, 1A2 et 2C19 ainsi que les enzymes de conjugaison (UGT). Lorsque la rifampicine est introduite chez un patient traité au long cours par un médicament métabolisé par l'un

de ces cytochromes, le médicament voit sa concentration sanguine diminuer de façon significative au bout de plusieurs jours de l'association, d'où un risque de perte d'activité thérapeutique. L'induction des cytochromes est maximale après 3 jours environ de traitement par la rifampicine mais les conséquences ne seront maximales qu'après au moins 5 demi-vies du médicament subissant l'interaction. Par exemple, on peut estimer que les conséquences cliniques de l'interaction seront maximales après 2-3 jours environ d'une association nifédipine + rifampicine (perte d'effet antihypertenseur) ou après plusieurs semaines d'une association lamotrigine + rifampicine (perte d'effet anticonvulsivant).

- Diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones : les fluoroquinolones présentent généralement une très bonne biodisponibilité orale. Celle-ci peut cependant être fortement réduite en cas d'association avec des sels de métaux (en particulier calcium, magnésium, aluminium, fer) par complexation chimique avec précipitation de l'antibiotique dans la lumière du tube digestif. Par exemple, la biodisponibilité orale de la ciprofloxacine est diminuée d'environ 80% en cas de prise simultanée d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium (Maalox®). Il peut en résulter une baisse significative de l'efficacité antiinfectieuse de l'antibiotique ainsi que la sélection de résistances du fait de concentrations systémiques sub-optimales. Ce risque existe également pour les tétracyclines.
- Effet inhibiteur enzymatique des antifongiques azolés, des macrolides et des antiprotéases du VIH ou du VHC. Les antifongiques azolés sont tous (à des degrés variables) des inhibiteurs enzymatiques des iso enzymes du CYP 450, surtout le CYP3A4. Ils peuvent alors provoquer une réduction significative et immé-

diate du métabolisme des médicaments qui dépendent fortement de ce cytochrome. Par exemple, l'ajout de fluconazole à un traitement comportant de la simvastatine, les concentrations de celle-ci peuvent être multipliées par 4, d'où un risque de toxicité de la statine (rhabdomyolyse). Les macrolides (sauf la spiramycine et de manière plus limitée l'azithromycine) et les antiprotéases du VIH ou du VHC sont aussi des inhibiteurs enzymatiques puissants du CYP3A4.

- Réduction de la sécrétion tubulaire rénale de certains médicaments. Certains antibiotiques sont des substrats (pénicillines, ciprofloxacine, triméthoprime) voire des inhibiteurs (nitrofurantoïne) de transporteurs rénaux impliqués dans la sécrétion tubulaire de certains médicaments. Leur élimination par sécrétion tubulaire pourra alors être réduite (par compétition ou par inhibition, ceci dès l'introduction de ces antibiotiques). Par exemple, une diminution de la clairance rénale du méthotrexate et une augmentation de sa toxicité peuvent être observées en cas d'association avec la pipéracilline ou l'amoxicilline.

Lorsqu'une association à risque d'interaction n'est pas contre-indiquée et qu'elle est nécessaire (absence d'alternative), un ajustement posologique peut s'imposer avec surveillance stricte à la fois clinique et biologique, et si possible le dosage sanguin du médicament subissant l'interaction.

Les présentations sont accessibles sur notre site web: http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance/

III – UNE TENDANCE POSITIVE CONCERNANT LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES ET L'ANTIBIORESISTANCE EN FRANCE

Un rapport vient d'être diffusé par Santé Publique France à l'occasion de la Journée Européenne et de la semaine mondiale d'alerte sur le bon usage des antibiotiques, faisant l'état des lieux. Celui-ci montre une stabilisation voire une diminution de la consommation d'antibiotiques en France. La baisse en nombre de prescriptions est de 15 % de 2009 à 2018. Autre donnée intéressante, des progrès sont enregistrés en termes d'antibiorésistance pour *Escherichia coli*, la bactérie la plus souvent en cause en ville pour laquelle il est observé une certaine baisse de la résistance

aux céphalosporines de 3ème génération en ville comme en EHPAD (de 3,4 en 2016, à 3,2 en 2018). Le rapport montre également une réduction importante de la consommation des antibiotiques en médecine vétérinaire, avec un impact favorable sur la résistance des bactéries responsables des infections chez les animaux.

Des progrès restent cependant à faire. En effet, les niveaux de consommation en santé humaine en France se situent toujours à 30 % au-dessus de la moyenne européenne. Avec 25 doses définies

journalières/1000 habitants/jour, la France (comme vu plus haut, objectif 2020 21ddj/jour /1000 habitants), reste l'un des plus gros consommateurs d'antibiothérapie en Europe (juste derrière Chypre et la Grèce). Les Pays-Bas consomment 3 fois moins d'antibiotiques que la France. Par ailleurs, si la baisse de consommations des antibiotiques est significative chez les plus jeunes, il y a toujours une tendance à

l'augmentation chez les patients les plus âgés (+ 13 % de doses journalières chez les 65-84 ans)

ANSM – Santé Publique France/ ANSES/ Assurance-Maladie. Antibiotiques et résistance bactérienne : une menace mondiale, des conséquences individuelles, plaquette 28/11/2019.

IV- REFLETS DE LA LITTERATURE

APIXABAN (Eliquis®) Interaction médicamenteuse

Avec la carbamazépine (Tégrétol®...). Rapportée chez un patient âgé de 88 ans qui a présenté un accident ischémique transitoire malgré un traitement par apixaban introduit un mois plus tôt après la mise en évidence d'une fibrillation auriculaire non valvulaire. Le patient recevait par ailleurs un traitement au long cours par carbamazépine pour une névralgie du trijumeau, traitement poursuivi sous apixaban. Une évaluation des concentrations d'apixaban montrait que celles-ci étaient très faibles 3 heures après la prise et non détectables en concentration résiduelle avant la prise suivante. Rôle alors mis en avant de l'effet inducteur enzymatique de la carbamazépine. Effet qui ne sera pas retrouvé avec l'édoxaban pris ensuite (anticoagulant oral direct non encore disponible en France).

Di Gennaro L et al. Carbamazepine interaction with direct oral anticoagulants: help from the laboratory for the personalized management of oral anticoagulant therapy. J Thromb Thrombolysis. oct 2019;48(3):528-531. DOI:10.1007/s11239-019-01866-1

ATEZOLIZUMAB (Técentriq®)

Ataxie cérébelleuse

Décrite avec cet inhibiteur de check-point immunitaire anti-PDL1 chez un patient âgé de 66 ans traité pour cancer du poumon non à petites cellules métastatique (en association avec carboplatine et pemetrexed). Installation au bout de 4-5 mois de troubles de l'équilibre. Il est cliniquement conclu à une ataxie cérébelleuse de bilan étiologique négatif. Amélioration rapide sous corticothérapie (en faveur d'un mécanisme immunologique) et arrêt de l'atézolizumab. Décès 5 mois après du fait de la progression de l'atteinte tumorale. Tan YY et al. Case report: immune-mediated cerebellar ataxia secondary to anti-PD-L1 treatment for lung cancer. International Journal of Neuroscience. 2 déc 2019;129(12):1223 -1225. DOI:10.1080/00207454.2019

$\begin{array}{l} \textbf{ATORVASTATINE} \; \textbf{(Ta-hor} \$, ...) \end{array}$

Gynécomastie

.1655013

Effet indésirable répertorié dans le RCP (comme très rare) pour l'atorvastatine et la rosuvastatine. Rares cas dans la littérature (1 série de 9 cas,

l'atorvastatine et 1 avec la fluvastatine) provenant de l'analyse de la base de données de la pharmacovigilance italienne (Roberto G et al. Eur J Clin Pharmacol 2012; 68: 1007-1011). Dans une analyse de disproportionalité récente de la base de données de pharmacovigilance française par le CRPV d'Amiens, il était retrouvé 39 cas de gynécomastie où une statine (ROR significatif pour fluvastatine, simvastatine, atorvastatine et rosuvastatine) était l'un des médicaments potentiellement en cause (seul médicament retenu dans 40 % des cas) (Batteux B et al) Thérapie, 2019. Ici, cas d'un homme âgé de 65 ans qui recevait depuis environ un an 20 mg d'atorvastatine et chez qui s'est dévelopée une gynécomastie bilatérale hypoéchogène à l'échographie aspect d'ectasie ductale. Disparition progressive (dans les 2 mois) après arrêt du traitement. Il existe des arguments en faveur d'un mécanisme potentiel pour expliquer cet effet indésirable : inhibition de la synthèse de testostérone par inhibition de la synthése du cholestérol. Bostanitis I et al. Atorvas-

4 avec la rosuvastatine. 4 avec

Bostanitis I et al. Atorvastatin-induced gynecomastia in a dyslipidemic patient: A case report. Hellenic Journal of Cardiology. mai 2019;60(3):194-195. DOI:10.1016/j.hjc.2018.08.0 03

CELECOXIB (Célébrex®) Hépatite cholestatique et voies biliaires évanescentes

Rapportée chez une patiente âgée de 74 ans qui a reçu une seule dose de cet AINS sélectif COX2 qu'elle n'avait jamais pris auparavant (pour des lombalgies). Aucun autre traitement. Au bout de 4-5 h. nausées, asthénie et douleurs abdominales. 2 jours plus tard, éruption cutanée non prurigineuse passagère puis 2 autres jours plus tard fièvre et ictère. Biologiquement, cholestase associée à une cytolyse hépatique. Sérologies VHA, B, C, E négatives. Bilan par scanner et IRM, distension vésiculaire avec infiltration autour de la vésicule. Pas d'anomalie des voies biliaires intrahépatiques. Cholangiographie rétrograde endoscopique mettant en évidence un aspect de voies biliaires vides. Dans les jours suivants, aggravation de l'ictère et des perturbations du bilan hépatique. Biopsie alors réalisée : cholangite, fibrose périductale et atrophie d'un certain nombre de canaux biliaire puis biopsie refaite quelques jours plus tard du fait d'un ictère persistant sévère avec prurit : ductopénie typique d'évanescence des conduits biliaires. Pas d'amélioration, dégradation de l'état clinique et décès. Larrey E et al. Fatal cholestatic hepatitis after a single dose of celecoxib. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. oct 2019;43(5):e82 -e85.

DOI:10.1016/j.clinre.2018.10 .007

DABIGATRAN ETEXILATE (Pradaxa®) Pustulose exanthématique aiguë généralisée

Chez un patient de 45 ans recevant cet anticoagulant oral direct pour fibrillation auriculaire non valvulaire depuis 3 jours en relais d'un traitement antérieur par AVK dans un contexte d'aggravation d'un psoriasis. Remplacement du dabigatran par apixaban. Evolution favorable dans les 2 semaines qui suivent.

Schrom K et al. Dabigatranassociated Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP) in a psoriatic patient undergoing Ixekizumab and its pathogenetic mechanism. Dermatologic Therapy. sept 2019;32(5):e13018. DOI:10.1111/dth.13018

DEFERASIROX (Exjade®) Tubulopathie rénale

Chez un patient âgé de 22 ans traité par ce médicament pour une surcharge ferrique (nombreuses transfusions sanguines pour anémie héréditaire). Un bilan réalisé quelques mois après introduction de ce traitement (en relais d'un traitement antérieur par déféroxamine, Desféral®) met en évidence un certain degré d'insuffisance rénale avec hypophosphorémie, acidose métabolique, augmentation des phosphatases alcalines, albuminurie. Diminution de la densité osseuse en imagerie. Correction de ces anomalies après remplacement du déférasirox par la déféroxamine. Atteinte tubulaire proximale avec d'autres cas dans la littérature. Hall AM et al. A Case of

Drug-Induced Proximal Tubular Dysfunction. CJASN. 6 sept 2019;14(9):1384-1387. DOI:10.2215/CJN.01430219

HYDROXYCHLOROQUI NE (Plaquénil®) Pneumopathie à éosinonhiles

Chez une patiente âgée de 69 ans recevant ce traitement pour un lupus érythémateux (en association avec un traitement corticoïde par bétaméthasone depuis 2 semaines). Survenue d'éruption érythémateuse avec quelques phlyctènes. Hyperéosinophilie. Au scanner thoracique, opacités en verre dépoli. Rôle suggéré de l'hydroxychloroquine (malgré test de stimulation lymphocytaire négatif). Arrêt du traitement et traitement par prednisolone, amélioration des lésions cutanées et disparition des lésions pulmonaires. Correction de l'hyperéosinophilie. Ishiguro Y et al. Druginduced acute eosinophilic pneumonia due to hydroxychloroquine in a chilblain lupus patient. J Dermatol. oct 2019;46(10):e356 -e357. DOI:10.1111/1346-8138.14905

IBRUTINIB (Imbruvica®) Aspergillose intracérébrale

Chez un patient âgé de 37 ans traité pour un lymphome à cellules du manteau de forme aggressive. A l'occasion d'une récidive de celui-ci, introduction d'un traitement par ibrutinib (puissant inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton). Moins d'un mois plus tard, symptômes de pneumopathie et convulsions généralisées. Mise en évidence à l'IRM de multiples lésions cérébrales pouvant suggérer une toxoplasmose.

Mise en évidence sur biopsie cérébrale stéréotaxique d'Aspergillus fumigatus. Arrêt du traitement par ibrutinib et instauration d'un traitement par voriconazole et amphotéricine B. Poursuite de la dégradation de l'état du patient malgré une amélioration en termes d'imagerie cérébrale. Savoir évoquer ce type d'infections « opportunistes » invasives sous de tels médicaments pour instaurer un traitement le plus rapidement possible. En 2018 et 2019, les cas d'aspergillose survenus sous ibrutinib se sont multipliés (77 cas dont 45 % avec localisation cérébrale). Rôle d'une altération spécifique du système immunitaire? Il existe des données chez l'animal montrant qu'un déficit en tyrosine kinase de Bruton augmente la mortalité par infection à Aspergillus fumigatus (par défaut de réponse des macrophages). Lors de la journée de pharmacovigilance, a été présenté un cas d'aspergillose bronchopulmonaire et cérébrale imputable là aussi à l'ibrutinib. (F. Rossi, M.C. Quinton-Bouvier, T. Chouaki).

Pravda S M et al. The Muddied Waters of Ibrutinib Therapy. Acta Haematol. 2019;141(4):209-213. DOI:10.1159/000496555

ISOTRETINOINE (Contracné®, Curacné®, Procuta®...)

Hidradénite suppurée

Série de 8 cas (6 hommes, 2 femmes, 14-51 ans) qui ont développé une hidradénite suppurée (ou une poussée de cette pathologie) lors d'un traitement pour acné. Délai de survenue 6 à 10 semaines. Nodules inflammatoires des aisselles et/ou des creux in-

guinaux. Evolution favorable après arrêt de l'isotrétinoïne. Avant d'instaurer ce traitement pour une acné sévère, il est important de savoir que celle-ci n'est pas associée à une hidradénite suppurée ou ne correspond à une expression de celle-ci. Des aspects de folluculite ou d'autres lésions d'hidradénite suppurés peuvent être confondus avec une acné, ces pathologies étant différentes. L'hypersécrétion sébacée est

L'hypersécrétion sébacée est nécessaire à l'apparition d'une acné; à l'opposé, il y a hyposécrétion et raréfaction des glandes sébacées dans l'hidradénite suppurée.

Gallagher CG et al. Could isotretinoin flare hidradenitis suppurativa? A case series.

Clin Exp Dermatol. oct 2019;44(7):777-780.

DOI:10.1111/ced.13944

LAMOTRIGINE (Lamictal®)

Lymphohistiocytose hémophagocytaire

Série de 8 cas extraite de la base de données de pharmacovigilance de la FDA: 5 hommes, 3 femmes âgé de 4-38 ans dont 5 cas prouvés, 3 étant suspectés sur l'association d'une fièvre, d'une thrombopénie et d'une hyperferritinémie. Les patients étaient traités pour épilepsie en association à d'autres anti-épileptiques. Dans les 8 à 24 jours suivant l'introduction du traitement par lamotrigine, apparition des symptômes cités plus tôt, et dans 5 cas, des examens ont confirmé la réalité de la lymphohistocytiose hémophagocytaire (ou syndrome d'activation macrophagique). Rôle des médicaments associés? Le valproate augmente les concentrations de lamotrigine mais la phénytoïne et la phénobarbital qui étaient associés à la lamotrigine ont l'effet inverse. Arrêt de la lamotrigine dans tous les cas, traitement par immunoglobulines i.v., corticoïdes, antibiotiques. Dans 7 cas, évolution favorable. Dans un cas, décès par défaillance multiviscérale (diagnostic seulement suspecté et non prouvé porté après 6 mois de traitement).

Kim T et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with the use of lamotrigine. Neurology. 21 mai 2019;92(21):e2401 -e2405. DOI:10.1212/WNL.00000000 00007517

NIVOLUMAB (Opdivo®) Pemphigoïde bulleuse

Survenue chez un patient âgé de 63 ans traité pour adénocarcinome pulmonaire métastatique depuis près de 2 ans. Apparition de lésions bulleuses, de prurit au niveau du tronc et des membres. Pas d'amélioration sous antibiothérapie. Il est alors évoqué le rôle du nivolumab comme possible responsable d'une atteinte bulleuse autoimmune. A la biopsie, mise en évidence de bulles sous épidermiques avec infiltration par des lymphocytes et des éosinophiles. En immunofluorescence mise en évidence de dépôts linéaires d'IgG et IgA au niveau de la membrane basale épidermique. Mise en évidence de taux relativement faibles mais significatifs d'anticorps de type IgG dirigés contre BP180NC16A confirmant le diagnostic de pemphigoïde bulleuse. Par ailleurs, hyperéosinophilie. Il est cependant décidé de poursuivre le traitement par nivolumab avec un traitement par doxycline et

dermocorticoïde. Stabilisation des lésions (mais persistance de celles-ci). Un certain degré d'amélioration après ajout d'une corticothérapie systémique. Sous dapsone, il est apparu ensuite possible de continuer le traitement. Grän F et al. Bullous pemphigoid developing upon immune checkpoint inhibition with nivolumab. European Journal of Dermatology. août 2019;29(4):448-449. DOI:10.1684/eid.2019.3614

NIVOLUMAB (Opdivo®) Myasthénie

Associée à une myosite chez un patient âgé de 59 ans traité par cet anti-PD1 pour un carcinome hépatocellulaire. 5 semaines après la première administration de nivolumab, apparition d'une diplopie et de myalgies. A l'examen ptosis, ésotropie (déviation oculaire), ophtalmoplégie relative. Elévation de créatine kinase. Mise en évidence d'anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine ainsi que d'anticorps dirigés contre les muscles striés. Arrêt du traitement par nivolumab, corticothérapie et administration d'immunoglobulines et de pyridostigmine. Amélioration dans les 5 jours de la diplopie et baisse du taux de créatinine kinase. Disparition totale de la symptomatologie en 9 semaines.

Shah PP et al. Weakness and Myalgia in a Patient With Hepatocellular Carcinoma Undergoing Checkpoint Inhibitor Therapy. JAMA Oncol. 1 oct 2019;5(10):1497-1498. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.2304

VANCOMYCINE Thrombopénie

Rapportée chez un patient âgé de 71 ans traité pour ostéomyélite à staphylocoque méthi-résistant. 24 heures après l'instauration du traitement, baisse de 180 000 à 86 000 plaquettes/mm3. Arrêt de la vancomycine et normalisation de la numération plaquettaire en 7 jours. Traitement par vancomycine à nouveau administré 5 mois plus tard. Le lendemain thrombopénie sévère (3000/mm3) avec hémorragies digestives et pétéchies des membres inférieurs. Elimination d'une TIH, arrêt du traitement par vancomycine et transfusion plaquettaire, immunoglobulines et corticothérapie pendant 2 jours. Evolution favorable. Cas caractérisé par la rapidité d'apparition de la thrombopénie après mise en route du traitement. Getz TM et al. Rapid-Onset Vancomycin-Induced Thrombocytopenia With Reexposure. Ann Pharmacother, déc 2019;53(12):1259-1261. DOI:10.1177/106002801986 7433

11