Avril – Juin 2018

# VigipharmAmiens

CHU AMIENS PICARDIE

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

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

**Rédacteur en chef**
Pr. M. Andréjak

**Ont également participé à ce numéro :**
K. Masmoudi
B. Batteux
Y. Bennis
C. Gonzalez
V. Gras
A.S. Lemaire-Hurtel
H. Masson
J. Moragny

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

Les anciens numéros sont disponibles sur notre site web : http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens

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

## SOMMAIRE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**2- ACIDE VALPROÏQUE : MAJORATION DU RISQUE DE TROUBLES NEURO-COMPORTEMENTAUX PRÉCOCES APRÈS EXPOSITION IN UTERO** **5**

**RESULTATS PRÉLIMINAIRES DE L'ÉVALUATION SUR DES BASES DE DONNÉES DE L'ASSURANCE MALADIE EN FRANCE** **5**

**3- RISQUE D'EFFETS INDÉSIRABLES DE LA CORTICOTHÉRAPIE : AUSSI POUR LES TRAITEMENTS COURTS** **5**

**4- SYNDROME D'HYPERSENSIBILITÉ MÉDICAMENTEUSE (DRESS SYNDROME) SOUS MACROLIDES. UN RISQUE PEU CONNU** **6**

**5- REFLETS DE LA LITTERATURE** **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

AART FARAH ARCHITECTES

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

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

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

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

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

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

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

ANSM Avril 2018 : céfépime (Axepim® et ses génériques) : rappel des risques d'effets indésirables neurologiques graves lors du non-respect des posologies recommandées notamment en cas d'insuffisance rénale.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Il est rappelé

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Il est connu que la corticothérapie au long cours peut induire de nombreux effets indésirables (risques infectieux, ostéoporose et fractures, complications métaboliques en particulier diabète, hypertension artérielle, accidents thrombo-emboliques veineux…). Qu'en est-il des corticothérapies brèves prescrites pour traiter des manifestations inflammatoires aiguës ? Celles-ci sont considérées généralement comme bien tolérées surtout si les corticoïdes sont pris le matin.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5- REFLETS DE LA LITTERATURE

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

**CLOZAPINE (Leponex*)**
**Cardiomyopathie dilatée** - Cardiovasculaire
Chez un patient de 25 ans traité par clozapine à fortes doses pour une schizophrénie paranoïde avant une éventuelle sismothérapie. Apparition rapide d'une dyspnée, fatigue générale, palpitations. Tachycardie sinusale avec bigéminisme et allongement du QTc. Aspect de cardiomyopathie dilatée à l'échographie avec dysfonction VG importante (FEVG à 33 %). En IRM, dilatation du VG sans élément en faveur d'une ischémie ou de phénomènes inflammatoires. Baisse progressive des doses de clozapine puis arrêt. Traitement IEC, bêta-bloquant et diurétique. Evolution lentement favorable avec disparition progressive des signes d'insuffisance cardiaque et des anomalies ECG. Amélioration dans les 2 ans des anomalies échocardiographiques.
*Longhi S et al. Clozapine-induced, dilated cardiomyopathy : a case report. BMC Research Notes. déc 2017;10(1):338.*
*DOI :10.1186/s13104-017-2679-5*

**COTRIMOXAZOLE (Bactrim*)**
**DRESS syndrome** - Dermatologie
Cas rapporté chez une patiente de 24 ans, 4 semaines après un traitement de 10 jours par cet antibiotique (cotrimoxazole ou sulfaméthoxazole-triméthroprime) dans le cadre de la prise en charge d'un abcès. Fièvre avec éruption de multiples macules érythémateuses (de quelques millimètres à un centimètre de taille) avec oedème de la face et des lèvres, adénopathies sous-maxillaires et de la région cervicale. Biologiquement, hyperéosinophilie et élévation du taux de transaminases. Histologiquement, infiltrats lymphocytaires et hyperkératose de l'épiderme. Evolution favorable sous corticothérapie initiale.
*Trimethoprime-sulfamethoxazole-induced drug eruption with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Journal of Drugs in Dermatology. oct 2017;16(10):1043‑1046.*

**FINGOLIMOD (Gilénya*)**
**Mycosis fongoïde** - Dermatologie
Chez une patiente de 53 ans traitée depuis 3 ans pour une sclérose en plaques rémittente - récurrente. Lésions papuleuses avec prurit avec mise en évidence à la biopsie d'infiltrats nodulaires lymphoïdes. Mise en évidence de lymphocytes T avec analyse des récepteurs en faveur d'un diagnostic de lymphome T. Association à des infiltrats lymphoïdes périvasculaires d'aspect nodulaire de type mycosis fongoïde. Premier cas rapporté.
*Nitsan Z et al. Mycosis fungoides – A cutaneous lymphoproliferative disorder in a patient treated with fingolimod for multiple sclerosis. Journal of Clinical Neuroscience. févr 2018;48:102‑103.*
*DOI :10.1016/j.jocn.2017.10.077*

**IBUPROFENE (Brufen*, Advil*...)**
**Acidose rénale** - Néphrologie
Chez un patient de 42 ans prenant depuis 5 mois de l'ibuprofène pour des céphalées (400 mg 4/j). Trouvé par son entourage agité et somnolent puis difficultés à marcher et à se tenir debout puis symptomatologie pseudo-grippale motivant une hospitalisation. Le bilan retrouve une hypokaliémie particulièrement sévère (0,9 mmol/l) avec hyperchlorémie, hypocalcémie, pH à 7,06, bicarbonatémie à 11 mmol/l, (trou anionique). Bilan urinaire en faveur d'une acidose tubulaire distale. Arrêt de l'ibuprofène, recharge potassique. Evolution favorable. Rôle de l'inhibition par l'AINS de l'anhydrase carbonique de type II.
*Chávez-Iñiguez JS et al. The Case | Severe hypokalemia and metabolic acidosis. Kidney International. mai 2018;93(5):1255‑1256.*
*DOI :10.1016/j.kint.2017.10.010*

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

**PARACETAMOL (Dafalgan*, Doliprane*...)**

**Réaction d'hypersensibilité retardée**

Dermatologie

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

*Gilissen L et al. Delayed-type drug hypersensitivity caused by paracetamol in a 2-year-old boy, confirmed by a positive patch test reaction and oral provocation. Contact Dermatitis. mai 2018;78(5):362‑363. DOI :10.1111/cod.12947*

**PEMBROLIZUMAB (Keytruda*)**

**Pneumopathie** - Pneumologie

Deux cas rapportés chez des patients de 40 et 42 ans traités depuis 10-12 mois par ce médicament pour mélanome avec métastases. Apparition de lésions de fibrose pulmonaire avec aspect de nodules disséminés dans le parenchyme pulmonaire. Lymphocytose au lavage broncho-alvéolaire. Dans les 2 cas, la biopsie mettant en évidence à l'étude histologique des signes de pneumopathie avec épaississement des cloisons interalvéolaires avec des infiltrats lymphoïdes et présence de macrophages dans les espaces alvéolaires. Evolution favorable en quelques mois après arrêt des traitements (+ corticothérapie dans un cas).

*Pradère P et al. Pulmonary nodules and immunotherapy : disease progression or toxicity of anti-PD1/anti-PDL1 checkpoint inhibitors ? European Journal of Cancer. Avr 2018;93:144‑146. DOI :10.1016/j.ejca.2017.12.013*