



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@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 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/vigip harmamiens/items

SOMMAIRE

ERRATUM AU DERNIER VIGIPHARMAMIENS

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

2

- A- Interdiction du valproate pendant la grossesse. Information diffusée au corps médical avec mise en place d'un programme de prévention des grossesses
- B- Informations récentes de l'ANSM concernant la nouvelle formule du Lévothyrox®
- C- Données actualisées du suivi national de pharmacovigilance portant sur les spécialités à base de lévothyroxine
- D- Restriction de l'utilisation d'anticorps anti-PD-L1 dans le traitement du carcinome urothélial suite aux résultats d'essais cliniques
- E-Retrait d'un grand nombre de lots de plusieurs spécialités de valsartan et de valsartan-hydrochlorothiazide
- F- Ulipristal (Esmya®) : des mesures ont été prises au niveau européen pour réduire le risque d'atteinte hépatique
- G- Risques liés à la prise de mycophénolate. Mise à disposition de guides et formulaires d'accord de soins actualisés
- H- Risque d'hydrocéphalie avec le premier médicament actif dans l'amyotrophie spinale, le nusinersen (Spinraza®)
- 2- L'HAS DIFFUSE UNE NOUVELLE FICHE DE BON USAGE DES BENZODIAZÉPINES : « QUELLE PLACE POUR LES BENZODIAZÉPINES DANS L'ANXIÉTÉ ? »

3- QUELQUES ÉCHOS DE LA DERNIÈRE JOURNÉE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

4- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

g

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

ERRATUM AU DERNIER VIGIPHARMAMIENS

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

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

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

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

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

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

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

La patiente doit ainsi être informée :

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

- qu'une **contraception efficace** doit être mise en place, sans interruption pour toute la durée du traitement
- de la nécessité d'une **réévaluation annuelle du traitement par un spécialiste** (neurologue, psychiatre ou pédiatre)
- de la nécessité de consulter un médecin si elle envisage une grossesse
- de consulter en urgence un médecin en cas de grossesse.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

• après une chimiothérapie antérieure à base de cisplatine

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

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

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

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

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

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

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

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

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

L'ASNM demande aux médecins :

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

Le valsartan a 3 indications thérapeutiques :

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

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

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

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

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

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

Les indications de ce médicament sont maintenant restreintes :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- abus et dépendance physique et psychique (avec risque de syndrome de sevrage en cas d'arrêt après prise prolongée) :
- substances les plus impliquées dans les soumissions chimiques
- risque accru d'accidents de la route (+ 60 % de ce risque chez les personnes sous benzodiazépines), risque fortement majoré en cas de prise concomitante d'alcool.

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

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

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

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

3- QUELQUES ÉCHOS DE LA DERNIÈRE JOURNÉE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ABIRATERONE (Zytiga*)

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

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

17 juin 2018 ;106002801878351. DOI :10.1177/1060028018783519

ACICLOVIR (Zovirax*)

Cristallurie – Néphrologie

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

Amraoui F et al. Acute kidney injury: Finding a needle in a haystack. European Journal of Internal Medicine. mai 2017;40:e1-e2.

DOI:10.1016/j.ejim.2016.09.032

ADALIMUMAB (Humira*)

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

Alaee S et al. Case of drug-induced interstitial lung disease secondary to adalimumab. BMJ Case Reports. 15 mai 2018;bcr-2018-224375. DOI:10.1136/bcr-2018-224375

ADALIMUMAB (Humira*)

Tuberculose miliaire - Infection

Chez une patiente de 63 ans traitée pour maladie de Crohn chez qui un traitement par adalimumab a été instauré après introduction préalable d'un traitement par isoniazide du fait de la notion d'une tuberculose latente. 18 mois environ après la mise en route du traitement par adalimumab, la patiente est hospitalisée pour altération de l'état général avec leucopénie, anémie, cholestase et images radiologiques de miliaire pulmonaire avec de multiples nodules et des images de lésions spléniques. Pas d'anomalie retrouvée à la bronchoscopie ni à l'examen bactériologique du lavage broncho-alvéolaire. Le diagnostic de miliaire tuberculeuse sera confirmé par le résultat des cultures réalisées sur les prélèvements de liquide bronchique. Cas qui montre que la prophylaxie de réactivation d'une tuberculose latente sous anti-TNF alpha n'est pas toujours efficace. A noter qu'en cas de tuberculose latente, le traitement recommandé repose sur l'association rifampicine-isoniazide et non pas isoniazide seul.

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

DOI:10.1016/j.medcli.2017.06.030

ADEFOVIR DIPIVOXIL (Hepsera*) Ostéomalacie hypophosphatémique -

Rhumatologie

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

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

BLEU PATENTE V SODIQUE

Choc anaphylactique - Immuno - allergologie

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

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

BUPRENORPHINE (Subutex*) **Syndrome de sevrage du nouveau-né** -Néonatalogie

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

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

DOI:10.1002/cpt.958

CEFTRIAXONE (Rocéphine*) Pseudolithiase biliaire - Hépato-gastroentérologie

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

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

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

DAPTOMYCINE (Cubicin*) Pneumopathie à éosinophiles - Pneumolo-

Rapportée chez un patient âgé de 72 ans recevant cet antibiotique en i.v dans le cadre d'une 2ème cure d'antibiothérapie en raison d'une endocardite à Staphylocoques dorés résistants à la méthicilline (SARM). D'abord, malaise avec frissons et hypotension. Biologiquement, hyperéosinophilie. Le lendemain, dyspnée, hyperthermie, infiltrats

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

diffus à la radio de thorax. Au scanner, alté-

rations fibrokystiques pleurales et au niveau

DENOSUMAB (Xgéva*)

Hypocalcémie sévère - Métabolisme

Chez un homme de 71 ans, dialysé et présentant un cancer de prostate métastatique en prévention du risque de fractures osseuses. Trois semaines après une administration de dénosumab 120 mg, un bilan est réalisé en raison de fatigue et crampes musculaires et met en évidence une calcémie à 52 mg/l contre 90 auparavant. Allongement du QT à 550 msec malgré l'absence d'hypokaliémie. Administration de calcium et vitamine D et séance de dialyse avec supplémentation calcique du bain de dialyse. Nécessité de poursuivre plus de 3 jours une forte supplémentation en calcium pour obtenir une normalisation de la calcémie. Le dénosumab peut être responsable d'hypocalcémies particulièrement sévères et difficiles à corriger avec risque d'allongement du QT et de troubles du rythme ventriculaire. A noter que le RCP précise que le dénosumab 120 mg doit être systématique (sauf si hypercalcémie) à une supplémentation calcique.

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

DOI:10.1136/bcr-2017-224068

DENOSUMAB (Xgéva*)

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

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

DOI:10.1016/j.amjms.2017.09.008

FINASTERIDE (Propécia*)

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

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

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

IPILIMUMAB (Yervoy*)

Hypophysite - Endocrinologie

Cas d'une telle pathologie auto-immune maintenant décrite avec les inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité cellulaire ("check-point inhibitors). Ici rapportée chez un patient de 82 ans traité pour adénocarcinome métastatique pulmonaire. Installation de céphalées d'aggravation progressive, vision trouble, sensations de malaise, nausées... Diagnostic d'hypophysite posé à 1'IRM cérébrale. Biologiquement, insuffisance surrénale, thyroïdienne et gonadique centrales sans atteinte post-hypophysaire. Evolution favorable à l'arrêt (avec initialement corticothérapie à fortes doses et supplémentation hormonale). A un mois, disparition des anomalies IRM.

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

2045(17)30577-6

LINEZOLIDE (Zyvoxid*)

Hyponatrémie - Métabolisme

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

LISINOPRIL (Zestril*)

Angioedème intestinal - Hépato-gastroentérologie

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

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

MESALAZINE (Pentasa*)

Myocardite - Cardiovasculaire

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

Okoro KU et al. Myocarditis Secondary to Mesalamine-Induced Cardiotoxicity in a Patient with Ulcerative Colitis. Case Reports in Medicine. 2018;2018:1-3. DOI:10.1155/2018/9813893

OMEPRAZOLE (Mopral*) Interaction - Neurologie -

Responsable d'un syndrome sérotoninergique chez un patient traité par un ISRS, le citalopram (Séropram*...) prescrit de façon récente pour dépression. Fièvre oscillante avec clonies des extrémités, spasmes musculaires, troubles de conscience. Pas d'explication retrouvée et inefficacité d'une antibiothérapie à large spectre. Evolution rapidement favorable après arrêt des deux médicaments. Le citalopram fait intervenir dans son métabolisme le cytochrome 2C19 dont l'oméprazole est un puissant inhibiteur. Tsamatsoulis M et al. Hyperpyrexia in a patient with a left ventricular assist device: a diagnosis beyond the obvious. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. 1 mai 2018;26(5):883 -884.

DOI:10.1093/icvts/ivx437

QUETIAPINE (Xéroquel*)

Hyponatrémie - Métabolisme

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

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

Kumar PNS et al. Hyponatremia secondary to SIADH in a schizophrenic patient treated with Quetiapine. Asian Journal of Psychiatry. juin 2018;35:89-90.
DOI:10.1016/j.ajp.2018.05.010

RIVAROXABAN (Xarelto*)

Vascularite leucocytoclasique - Dermatologie

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

Sainz-Gaspar L et al. Leukocytoclastic vasculitis associated with rivaroxaban. International Journal of Dermatology. mai

2018;57(5):622 -624. DOI:10.1111/ijd.13952