

# VigipharmAmiens



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

## CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

CHU Amiens Picardie Hôpital  
Sud 80054 AMIENS CEDEX 1

Tél : 03 22 08 70 96

03 22 08 70 92

Fax : 03 22 08 70 95

pharmacovigilance@chu-  
amiens.fr

### Rédacteur en chef

Pr. M. Andréjak

### Ont également participé à ce numéro :

K. Masmoudi

B. Batteux

Y. Bennis

C. Gonzalez

V. Gras

A.S. Lemaire-Hurtel

H. Masson

J. Moragny

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

Les anciens numéros sont  
disponibles sur notre site  
web :

<http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens>

Pour les références citées  
dans les reflets de la littérature :

<https://www.zotero.org/vigipharmamiens/items>

## SOMMAIRE

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

2

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

*B - Influvac Tétra et vaccination chez l'enfant*

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

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

*E - Les sels de potassium maintenant à prescription médicale obligatoire*

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

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

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

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

4

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

6

### IV- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

7

**Rappel** : Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien ayant constaté un effet indésirable doit en faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance, Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer (Article R5121-161 du CSP).

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

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

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

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

Celles-ci appartiennent à plusieurs classes pharmacocliniques :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### B - Influvac Tétra et vaccination chez l'enfant

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

---

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

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

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

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

#### **E - Les sels de potassium maintenant à prescription médicale obligatoire**

---

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

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

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

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

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

---

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

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

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

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

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

---

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

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

conditions habituelles de traitement sans cependant pouvoir totalement être exclu.

Les spécialités concernées sont les suivantes :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ANSM RCP du Baclocur

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### IV- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

##### **ADALIMUMAB (Humira\*)**

##### **Névrite optique rétrobulbaire** - Ophtalmologie

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

*Bruè C et al. Demyelinating Neurological Disease after Treatment with Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Antagonists.*

*Case Reports in Ophthalmology. 11 juill*

*2016;7(2):345-353.*

*DOI:10.1159/000447086*

##### **AMLODIPINE (Amlor\*....)**

##### **Angio-oedème** -

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

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

##### **ATORVASTATINE (Tahor\*...)**

##### **Dermatomyosite** - Dermatologie

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

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

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

##### **CEFTRIAXONE (Rocéphine\*)**

##### **Pseudo-lithiase biliaire** -

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

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

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

### **COTRIMOXAZOLE (Bac-trim\*...)**

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

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

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

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

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

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

### **LAMOTRIGINE (Lamictal\*)**

#### **Myocardite nécrosante à éosinophiles** - Cardiovasculaire

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

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

### **LEVETIRACETAM (Keppra\*...)**

#### **Troubles obsessionnels compulsifs** - Neurologie - Psychiatrie

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

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

DOI:10.1080/24750573.2017.1342798

### **LEVOFLOXACINE (Tavanic\*...)**

**Pigmentation cutanée** - Dermatologie

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

### **MINOCYCLINE**

**Pigmentation de la langue** - Dermatologie

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

Changement

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

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

DOI:10.1056/NEJMicm1800351

### **MINOCYCLINE (Mynocine\*...)**

**Pneumopathie à éosinophiles** - Pneumologie

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

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

DOI:10.1089/ped.2017.0832

### **NIVOLUMAB (Opdivo\*)**

**Tubulopathie** - Néphrologie

Dans le cadre d'un traitement pour mélanome pris en charge depuis six ans et 10 mois après mise en route d'un traitement par nivolumab suite au développement de polyadénopathies médiastinales et hilaires et de nodules pulmonaires. Quadriplégie d'aggravation rapide amenant à découvrir l'existence d'une hypokaliémie sévère (1,7 mEq/l) avec acidose et détérioration de la fonction rénale. Bilan mettant en évidence une atteinte tubulaire. Arrêt du

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

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

2017;2017:1-4.

DOI:10.1155/2017/5063405

### **NIVOLUMAB (Opdivo\*)**

**Pemphigoïde bulleuse** - Dermatologie

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

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

DOI:10.1111/ijd.13970

### **OXALIPLATINE (Eloxatine\*)**

**Neuropathie périphérique** - Neurologie

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

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

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

2018;14(5):1010-1013.

DOI:10.4103/jcrt.JCRT\_971\_16

### **PEMBROLIZUMAB (Keytruda\*)**

#### **Syndrome de Stevens-Johnson** - Dermatologie

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

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

DOI:10.1016/j.jtho.2018.05.031

### **SILDENAFIL (Viagra\*)** **Choriorétinite séreuse centrale** - Ophtalmologie

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

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

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

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

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

*Yong TY et al. Hyponatraemia Associated with Tramadol Use: A Case Report. Current Drug Safety. 17 sept 2018;13(3):217-220.*  
DOI:10.2174/1574886313666180508123232