

VigipharmAmiens



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

CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

CHU Amiens Picardie Site Sud
1 rond-point du professeur Christian Cabrol
80054 AMIENS CEDEX 1
Tél : 03 22 08 70 96
03 22 08 70 92
Fax : 03 22 08 70 95
pharmacovigilance@chu-amiens.fr

Rédacteur en chef

Pr. M. Andréjak

Ont également participé à ce numéro :

- K. Masmoudi
- B. Batteux
- Y. Bennis
- C. Gilliot
- V. Gras
- A.S. Lemaire-Hurtel
- H. Masson
- J. Moragny

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

Les anciens numéros et une fiche de déclaration sont disponibles sur notre site web :

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

Reflets de la littérature :

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

Sommaire

I- INFORMATIONS DE L'ANSM, DE L'EMA, DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE 2

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

II - MENINGITES ASEPTIQUES : DES MEDICAMENTS PEUVENT ETRE MIS EN CAUSE 4

III - VACCINATION ROR, UNE NOUVELLE ETUDE CONFIRME L'ABSENCE DE RISQUE D'AUTISME 5

IV - RAPPEL DU RISQUE DE COMPLICATIONS INFECTIEUSES GRAVES ASSOCIE A LA PRISE D'AINS 6

V- REFLETS DE LA LITTERATURE 8

Notre prochaine journée régionale de Pharmacovigilance aura lieu le jeudi 17 octobre 2019 avec pour thème principal la iatrogénie médicamenteuse des anti-infectieux



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ANSM Risque de confusion entre Siklos® 100 mg et Siklos® 1 000 mg. Point d'information 11 avril 2019.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

OBLIGATOIRE avant tout traitement par 5-FU ou capécitabine

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

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

Sont maintenant obligatoires :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Récemment, l'OMS a fait état d'une augmentation significative du nombre de cas signalés de

rougeole dans le monde 229 000 en 2018 contre 170 000 en 2017 avec une majoration nette du

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

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

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

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

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

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

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

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

Surtout à streptocoques (dont pneumocoques), il s'agissait d'infections sévères de la peau et des tissus mous (dermohypodermes, fasciites nécrosantes, etc...), de sepsis, d'infections

pleuro-pulmonaires (pneumopathies compliquées d'abcès, de pleurésie), d'infections neurologiques (emphysèmes et abcès cérébraux, méningites bactériennes) ou ORL compliquées (cellulites, médiastinites...), à l'origine d'hospitalisations, de séquelles mais aussi de décès.

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

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

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

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

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

- 1) Il convient de privilégier du paracétamol en cas de douleur et/ou fièvre, notamment dans un contexte d'infection « courante » (angine, rhinopharyngite, otite, toux, infection pulmonaire, lésion cutanée) ou en cas de varicelle, en particulier en automédication.
- 2) Les règles du bon usage des AINS en cas de douleur et/ou fièvre :
 - Prescrire et utiliser les AINS à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible
 - Arrêter le traitement dès la disparition des symptômes
 - Eviter les AINS en cas de varicelle
 - Ne pas prolonger le traitement au-delà de 3 jours en cas de fièvre
 - Ne pas prolonger le traitement au-delà de 5 jours en cas de douleur
 - Ne pas prendre simultanément deux médicaments AINS

1 - ANSM, Anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - Point d'information 18 avril 2019

2 - Basille D et coll Non-steroidal anti-inflammatory drugs may worsen the course of

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

V- REFLETS DE LA LITTERATURE

ANASTROZOLE (Arimidex®)

Hallucinations visuelles - Neurologie

Rapportées chez une patiente de 62 ans traitée par cet anti-oestrogène (par inhibition de l'aromatase) pour un cancer du sein HER-2 positif. Hallucinations apparues une vingtaine de jours après le début de ce traitement. Examen neurologique sans particularité. Bilan radiologique éliminant toute métastase cérébrale. Le reste du bilan était sans particularité. Pas de prise de corticoïdes. Trois jours après l'arrêt du traitement, disparition des hallucinations. Quinze jours plus tard reprise du traitement avec, au bout de 2 jours, réapparition des hallucinations, le traitement est alors définitivement arrêté et remplacé par un autre inhibiteur d'aromatase, le létrozole (Fémara®) Bozkaya Y et al. *In case of anastrozole-related hallucinations, can switching to letrozole be a treatment option? A case report and literature review. Journal of Oncology Pharmacy Practice.* avr 2019;25(3):754-757. DOI:10.1177/1078155218762626

CEFTRIAZONE (Rocéphine®)

Vascularite leucocytoclasique - Dermatologie

Décrite chez un patient âgé de 61 ans traité pour une infection urinaire initialement par ciprofloxacine puis, en raison de la persistance de la symptomatologie, par ceftriazone. Au bout de 3 jours de ce traitement, apparition d'une éruption maculopapuleuse purpurique diffuse au niveau des membres inférieurs. Mise en évidence de facteur rhumatoïde et de diminution du complément. Histologiquement, infiltrats périvasculaires avec extravasation de globules rouges et de fragments nucléaires. Dépôts granuleux d'IgM, C3 et fibrinogène au niveau des petits vaisseaux. Evolution favorable dans les 3 jours suivant l'arrêt du traitement par ceftriazone (et reprise de la ciprofloxacine). Raina AI et al. *Ceftriazone-Associated Leukocytoclastic Vasculitis. American Journal of Therapeutics.* 2018;25(2):e281-e282. DOI:10.1097/MJT.0000000000000540

CIPROFLOXACINE (Ciflox®...)

Hyponatrémie - Métabolisme

Par syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) chez une patiente de 87 ans pour le traitement d'une suspicion d'infection urinaire. Deux jours après l'instauration du traitement, hospitalisation pour coma profond sans anomalie neurologique. Au bilan d'entrée, natrémie à 114 mmol/l (elle était à 134 2 jours plus tôt). Hypo-osmolarité au niveau du sérum (242 mOsm/kg) et hyper-osmolarité urinaire (433 mOsm/kg). Fonction rénale normale. La ciprofloxacine per os est remplacée par de la ciprofloxacine i.v. avec perfusion de sérum salé. Légère majoration de la natrémie mais sans que celle-ci ne puisse dépasser 118 mmol/l. Puis, aggravation du coma avec baisse de la natrémie jusqu'à 101 mmol/l. Imagerie IRM cérébrale normale. Pas d'anomalie au niveau du LCR. EEG faisant seulement état d'un ralentissement diffus de l'activité cérébrale sans aspects épileptiformes. Changement d'antibiothérapie pour sus-

picion de pneumopathie d'inhalation, évolution alors favorable. Dès le lendemain, remontée de la natrémie à 122 (134 trois jours plus tard). De très rares cas dans la littérature avec moxifloxacine, lévofloxacine et un avec ciprofloxacine.

Kumar V et al. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Consecutive to treatment with Ciprofloxacin: American Journal of Therapeutics. nov 2018;25(6):e684 -e685. DOI :10.1097/MJT.0000000000000642

IFOSFAMIDE (Hoxloxan®)

Polyneuropathie démyélinisante inflammatoire aiguë - Neurologie

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

d'une tétraparésie. Bilan EMG en faveur d'une polyneuropathie démyélinisante inflammatoire aiguë avec IRM médullaire normale. Analyse du LCR ne mettant en évidence qu'une protéinorachie. Amélioration de la symptomatologie après arrêt de l'ifosfamide et administration d'immunoglobulines i.v. Retour rapide à l'état fonctionnel antérieur.

Muzaffar M et al. Acute Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy Secondary to Ifosfamide: American Journal of Therapeutics. nov 2018;25(4):e503 -e505. DOI :10.1097/MJT.0000000000000594

LACOSAMIDE (Vimpat®)

Hyponatrémie - Métabolisme

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

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

Gupta SS et al. Lacosamide: Associated Hyponatremia. American Journal of Therapeutics. juill 2018;25(6):e729 -e730. DOI :10.1097/MJT.0000000000000745

PACLITAXEL

Oedème maculaire cystoïde - Ophtalmologie

Affection rétinienne décrite chez un patient âgé de 73 ans dans le cadre d'un traitement d'un cancer de prostate. Traité par cures hebdomadaires de paclitaxel avec corticoïdes depuis 12 semaines lorsque s'installe une baisse d'acuité visuelle. Mise en évidence d'un épaississement maculaire bilatéral. Confirmation d'un oedème maculaire cystoïde bilatéral en tomographie par cohérence optique avec mise en évidence d'une fine membrane épirétinienne au niveau d'un des deux yeux. Après arrêt du traitement par paclitaxel, évolution progressivement favorable des aspects d'oedème avec diminution significative de

l'épaisseur rétinienne. Au bout de 2 mois, réapparition de l'acuité visuelle antérieure. Complication liée à une rupture de la barrière hémato-rétinienne interne par cytokines pro-inflammatoires.

Kanakis M et al. Taxane Induced Cystoid Macular Edema: Case Report and Integrated Pathogenic Theory. Current Drug Safety. 17 janv 2019;14(1):43-47. DOI:10.2174/1574886313666180828163016

PACLITAXEL

Pneumopathie intersti-tielle - Pneumologie Evaluation rétrospective sur 4 ans du suivi de 120 patients ayant été traités par paclitaxel pour un cancer du poumon dans un hôpital japonais, de 9 patients qui ont présenté une pneumopathie interstitielle sous la forme de lésions alvéolaires diffuses (7 cas) et de pneumopathies atypiques (2 cas). Survenue de ces cas entre 31 et 211 jours après la mise en route des cures. Dans plusieurs cas, tendance à une évolution favorable sous corticothérapie, mais 5 ont eu une évolution fatale par insuffisance respiratoire. Dans deux cas s'étant améliorés, réapparition de l'atteinte respiratoire à la réintroduction d'une nouvelle cure de paclitaxel .
Kashiwada T et al. Intersti-

tial lung disease associated with nanoparticle albumin-bound paclitaxel treatment in patients with lung cancer. Japanese Journal of Clinical Oncology. 1 févr 2019;49(2):165-173. DOI:10.1093/jjco/hyy180

PEMBROLIZUMAB

(Keytruda®)

Diabète de type 1 fulmi-

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

Saito D et al. Detailed Time Course of Decline in Serum C-Peptide Levels in Anti-Programmed Cell Death-1 Therapy-Induced Fulminant Type 1 Diabetes. Diabetes Care. mars 2019;42(3):e40-e41. DOI:10.2337/dc18-1673

PHLOROGLUCINOL

(Spasfon®...)

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

trope, gêne respiratoire, obstruction nasale et oedème de la face. A l'examen, oedème laryngé. Evolution favorable (après prise en charge initiale en unité de réanimation).
Sun L-R et al. Laryngeal Edema Caused by Phloroglucinol: American Journal of Therapeutics. nov 2018;25(6):e747-e748. DOI:10.1097/MJT.0000000000000758

RIVAROXABAN (Xarelto®)

Ictère - Hépto-gastro-entérologie

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

Krishnan P et al. Rivaroxaban Associated Cholestat-

ic Jaundice. American Journal of Therapeutics.
août
2018;25(4):e500-e501.
DOI:10.1097/MJT.000000
0000000588

SALBUTAMOL (Ventoline®)

Brûlures cutanées - Dermatologie

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