

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 dis-
ponibles 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, DES AUTRES AGENCES DU MEDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	2
<i>A) Le recours à la voie sous-cutanée pour l'administration de ceftriaxone reste possible dans certaines situations sous réserve d'une information</i>	2
<i>B) Précautions particulières pour la prise de Picato® (mébutate d'ingéno) en cas d'antécédents de cancer de la peau</i>	2
<i>C) Mesures pour réduire le risque de migration, en particulier dans l'artère pulmonaire, de l'implant contraceptif Nexplanon - Point d'information</i>	2
<i>D) Fiche d'information pour les patients sur les troubles psychiatriques et de la fonction sexuelle pouvant survenir sous finastéride 1 mg (Propécia® et génériques)</i>	3
<i>E) Définition des 3 situations cliniques pouvant justifier le caractère « non substituable » d'un médicament lors de sa prescription</i>	3
II- LA 17^{ème} JOURNEE REGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE AYANT POUR THEME CENTRAL LA IATROGENIE DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX	4
III - UNE TENDANCE POSITIVE CONCERNANT LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES ET L'ANTIBIORESISTANCE EN FRANCE	7
IV- REFLETS DE LA LITTERATURE	8

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

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

I – INFORMATIONS DE L'ANSM, DES AUTRES AGENCES DU MEDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- D'une part, le risque de troubles au niveau du site d'insertion de cet implant contraceptif contenant de l'étonogestrel (le seul disponible en France, sur le marché depuis 1999) se manifestant par des fourmillements ou des troubles de sensibilité de la main.

- D'autre part, surtout des migrations de l'implant en particulier dans l'artère pulmonaire.

Dans cette lettre, il est précisé que les femmes doivent être informées de ce risque avant la consultation de pose, puis après celle-ci et qu'une carte patiente leur sera remis en plus de la notice qui rappelle la nécessité de vérifier 1 à 2 fois/mois la présence de l'implant.

Des mesures avaient déjà été prises en 2016 à la suite de premiers signalements de migration de cet implant. Ce risque persiste et a été précisé par des enquêtes de pharmacovigilance. A ce jour, 30 cas de migration dans l'artère pulmonaire ont été signalés depuis mai 2001. Une cause de migration pourrait être une implantation trop profonde avec un risque de positionnement de l'implant directement dans un vaisseau sanguin. Il pourrait s'agir aussi des conséquences d'un choc ou de la répétition de certains mouvements (pour certaines activités sportives ?). Ce risque de migration apparaît mal connu des femmes comme des professionnels de santé. Une sensibilisation à ce risque sera donc réalisée ainsi que le rappel des règles à respecter pour la procédure d'implantation.

ANSM. Implant contraceptif Nexplanon : renforcement des mesures de réduction du risque de migration notamment dans l'artère pulmonaire. Point d'information 06/12/2019.

D) Fiche d'information pour les patients sur les troubles psychiatriques et de la fonction sexuelle pouvant survenir sous finastéride 1 mg (Propécia® et génériques)

Nous avons évoqué dans le VigipharmAmiens de février 2019 le risque de troubles psychiatriques et de la fonction sexuelle sous cet inhibiteur de la 5-alpha réductase (responsable d'un effet anti-androgénique par inhibition de la formation de dihydrotestostérone) utilisé à la dose de 1 mg indiqué dans le traitement de l'alopecie androgénétique de l'homme (ainsi que la forme 5 mg indiquée pour les symptômes fonctionnels associés à l'hypertrophie bénigne de la prostate, Chibro-Proscar®). Il était prévu la rédaction d'un document d'information à remettre au patient qui serait élaboré avec les représentants de patients concernés. Ce document vient d'être élaboré pour la forme 1 mg. Cette fiche rappelle les bénéfices attendus (repousse des cheveux) et surtout le risque de survenue de troubles de la sexualité (troubles de l'érection, de l'éjaculation,

douleurs testiculaires, baisse de libido) et les troubles psychiques (anxiété, dépression voire pensées suicidaires), ainsi qu'urticaire, prurit, augmentation de la sensibilité et du volume des seins. La conduite à tenir est précisée : arrêt du traitement et consultation du médecin si modification de l'humeur, consultation pour discuter de la poursuite du traitement si trouble sexuel. Arrêt et contact immédiat des services d'urgence si symptômes évocateurs d'une réaction d'hypermensibilité...

ANSM ; L'ANSM renforce l'information sur le finastéride 1 mg utilisé contre la chute des cheveux. Point d'information. 10/12/2019.

ANSM. Finastéride 1 mg (Propécia et génériques) Pour la chute des cheveux – Information pour les patients. 10/12/2019.

E) Définition des 3 situations cliniques pouvant justifier le caractère « non substituable » d'un médicament lors de sa prescription

Un arrêté publié au journal officiel le 19/11/2019 définit les situations pour lesquelles les médecins peuvent exclure la délivrance par le pharmacien d'un générique par substitution. Les dispositions de cet arrêté entreront en vigueur le 01/01/2020.

Sont définis **3 catégories de médicaments pour lesquels la mention « non substituable » est possible :**

- 1- Les médicaments à **marge thérapeutique étroite** chez les patients stabilisés et à l'exclusion des phases d'adaptation du traitement. Les principes actifs concernés : lamotrigine, lévétiracétam, prégabaline, topiramate, valproate de sodium, zonisamide, azathioprine, ciclosporine, mycophénolate mofétyl, mycophénolate sodique, lévothyroxine, buprénorphine et évérolimus
- 2- **Certaines situations chez l'enfant de moins de 6 ans, lorsque la forme galénique du princeps n'a pas d'équivalent parmi les génériques appartenant au même groupe**
- 3- Pour les patients ayant une **contre-indication formelle et démontrée à un excipient à effet notoire présent dans tous les médicaments génériques disponibles lorsque le médicament de référence ne contient pas cet excipient.**

Il faudra pour le prescripteur indiquer sur l'ordonnance après la mention « non substituable » soit **MTE** (médicament à marge thérapeutique étroite), soit **EFG** si forme galénique sans équivalent générique chez l'enfant de moins de 6 ans, soit **CIF** dans le dernier cas (si contre-indication à un excipient à effet notoire).

Arrêté du 12 novembre 2019 précisant, en application de l'article L 5125-23 du code de la santé publique, les situations médicales dans lesquelles peut être exclue la substitution à la spécialité prescrite d'une spécialité du même groupe générique (**Journal officiel N° 0268** du 19 novembre 2019 – texte 5).

II- LA 17^{ème} JOURNEE REGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE AYANT POUR THEME CENTRAL LA IATROGENIE DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX

Le bon usage des médicaments anti-infectieux est depuis de nombreuses années un **problème de santé publique** avec régulièrement des **campagnes de sensibilisation destinées à promouvoir une utilisation la mieux adaptée possible**, visant à éviter les effets indésirables de ces médicaments et à obtenir la meilleure efficacité possible au niveau individuel comme au niveau populationnel. Le but final est d'éviter la sélection de germes résistants aux médicaments disponibles.

La première intervention (Pr J-L SCHMIT) concernait la revue des **EFFETS INDESIRABLES DES ANTIRETROVIRAUX**. Après le rappel de l'intérêt d'un traitement adapté et précoce dont le but ultime est d'arriver à la disparition des nouvelles contaminations par le VIH (objectif 2030 pour les Hauts de France), les différentes classes d'antirétroviraux ont été présentées, des inhibiteurs de la transcriptase inverse (nucléosidiques, nucléotidiques, non nucléosidiques), aux antiprotéases, antiintégrases, et inhibiteurs d'entrée. La tolérance s'est beaucoup améliorée au fil des années et la mise sur le marché de combinaison en un seul comprimé quotidien a considérablement favorisé l'observance. Pour ces médicaments, les effets indésirables les plus fréquemment observés aujourd'hui sont digestifs (diarrhée, inconfort digestif...), neuropsychiques (insomnies, rêves...) rénaux (tubulopathie en particulier avec le ténofovir sous sa forme disoproxil fumarate). Des effets indésirables peuvent se révéler à distance : accélération du processus athéromateux par perturbations du métabolisme lipidique, intolérance au glucose, développement d'ostéoporose. La question importante des interactions médicamenteuse est une préoccupation quotidienne du prescripteur : variation de l'absorption de certains antirétroviraux par les inhibiteurs de la pompe à protons, interactions par le biais des modifications du métabolisme hépatique par effet inducteur ou inhibiteur des cytochromes... Les patients infectés par le VIH vieillissent, et accèdent naturellement à une polymédication d'autant plus à risque qu'elle

émane de plusieurs prescripteurs. Le médecin traitant et le spécialiste hospitalier doivent donc travailler de concert à la sécurité et à l'efficacité thérapeutique.

Le Docteur Corinne DUPONT de l'Agence Régionale de Santé (ARS) des Hauts de France, chargée de mission « lutte contre l'antibiorésistance » a présenté **LA POLITIQUE EN REGION HAUTS DE FRANCE DE LA LUTTE CONTRE L'ANTIBIORESISTANCE**.

Des informations ont d'abord été présentées sur la connaissance par les Français de la notion l'antibiorésistance. **49 % des personnes avouent ne pas connaître ou connaître insuffisamment cette notion d'antibiorésistance**. 78 % reconnaissent que la prescription excessive d'antibiotiques est en cause. Les personnes interrogées se disent **sensibles aux informations sanitaires**. Des chiffres ont ensuite été présentés avec, en particulier, le fait que si à partir du tout début des années 2000, une baisse de consommation était enregistrée, on **observait depuis 2004 une hausse progressive et inquiétante de celle-ci, en particulier dans les Hauts de France** (avec d'importantes disparités intra régionales).

Les chiffres en termes de résistance bactérienne aux antibiotiques sont inquiétants En 2015, **125 000 infections à bactéries multirésistantes en France ont été répertoriées et avec plus de 5 500 décès dus à ces infections**. Il est estimé, en fonction des tendances actuelles, que **la résistance aux antibiotiques pourrait être la 1^{ère} cause de mortalité (avant le cancer) en 2050**. L'évolution est en particulier inquiétante en ce qui concerne les Escherichia à bêta-lactamase à spectre élargi.

La lutte contre l'antibiorésistance passe pour une part significative par **la réduction de consommation des antibiotiques en ville et en établissement de santé** avec l'objectif de rejoindre la

moyenne européenne et de passer de **34 doses définies journalières/1 000 habitants** en Hauts de France (30 en France) en 2015 à **21/1 000 en 2020**. Pour accompagner cet effort, a été mis en place pour les Hauts De France en novembre 2018 un **CRAIHF** (Centre de Ressources en Anti-biologie et Infectiologie) piloté par les Professeurs FAURE, SCHMIT et SENNEVILLE de façon à assurer un conseil personnalisé disponible sur demande aux heures ouvrables du lundi au vendredi (N° pour l'Oise, l'Aisne et la Somme : 06.28.98.16.70) et avec un nouveau site internet d'information pour les professionnels de santé et les usagers (www.gilar.org). Parmi les actions récentes ou en cours, on peut citer la mise en place d'outils ciblés dans les infections urinaires et l'expérimentation des TROD angine (Tests Rapides d'Orientation Diagnostique) qui peuvent être réalisés par les pharmaciens ou demandés par le médecin et réalisés par le pharmacien.

Une présentation a ensuite été faite par le **Dr Marie-Charlotte QUINTON-BOUVIER** d'un sujet de plus en plus débattu, **la résistance d'*Aspergillus fumigatus* aux azolés, mythe ou réalité ?**

Les antifongiques azolés sont le traitement de première intention des aspergilloses, pour lesquelles il existe peu d'alternatives thérapeutiques. Plusieurs mécanismes de résistances acquises ont été mis en évidence dont certaines peuvent être liées à l'environnement. Les pesticides triazolés, largement utilisés en agriculture dans toute l'Europe, ont une structure chimique très voisine de celles des antifongiques azolés utilisés en médecine. Ainsi, certaines mutations d'abord retrouvées dans le milieu agricole apparaissent aujourd'hui être à l'origine d'échappements thérapeutiques.

Au CHU d'Amiens, il a pu être montré que parmi plus d'une centaine de souches d'*Aspergillus fumigatus* isolées et testées entre 2015 et 2018, plus de 10% présentaient une résistance aux azolés dont la plupart étaient des résistances induites par l'environnement. Il est donc important et d'actualité de soulever le problème des résistances pouvant être liées à l'exposition aux pesticides

Le Dr Annie-Pierre JONVILLE (du CRPV de Tours) a ensuite traité du **ROLE POTENTIEL DES AINS DANS LA SURVENUE D'INFECTIONS BACTERIENNES GRAVES (mythe ou réalité ?)**. Il a tout d'abord été bien établi (confirmé par des données pharmaco-épidémiologiques solides) que la prise d'un AINS au cours de la **varicelle** augmentait de façon importante le risque d'infections de la peau et des tissus mous, d'infections inva-

sives à streptocoques bêta-hémolytiques A, de fasciites nécrosantes, d'où l'ajout, en 2002, au RCP des AINS, de mises en garde et précautions d'emploi : « déconseillés si varicelle ».

Ont ensuite été rapportés les résultats du **suivi national de pharmacovigilance** (cas notifiés pour l'ibuprofène et le kétoprofène entre 2000 et 2018), suivi mené par les CRPV de Tours et de Marseille. Pendant cette période, ont été analysés les cas graves (en éliminant les infections localisées non invasives, les traitements au long cours par AINS et les déficits immunitaires) : 337/639 cas retenus avec l'ibuprofène, 49/205 avec le kétoprofène. Par ordre de fréquence, il s'agit :

- **d'infections sévères de la peau et des tissus mous** (dermohypodermite, fasciites nécrosantes) dont 1 décès et 5 cas avec séquelles
- de **pneumopathies aiguës communautaires compliquées** le plus souvent à pneumocoques.

Les données pharmaco-épidémiologiques disponibles menées chez des enfants ou chez des adultes suggèrent toutes **l'association entre exposition à un AINS et risque.**

- de **complications infectieuses pleuropulmonaires** (multiplié par 1,8 à 8). Une étude menée dans 15 services de pédiatrie a mis en évidence un risque multiplié par 2,8 d'emphysème pleural.
- de **sepsis sévères** avec parfois syndrome de choc toujours de survenue très aiguë après un début d'infection relativement banal.
- de **mastoïdites, médiastinites**
- **d'infections graves de SNC** (emphysèmes, méningites/méningo-encéphalites bactériennes, abcès cérébraux) dans la moitié des cas chez des enfants et des adultes jeunes.

Des données expérimentales suggèrent fortement que les AINS peuvent majorer la sévérité des infections bactériennes soit en favorisant la multiplication des bactéries, soit en diminuant l'efficacité des antibiotiques.

Au total, un **rôle aggravant des AINS, en particulier l'ibuprofène, lorsqu'ils sont pris pour traiter la fièvre ou la douleur associée à une infection bactérienne débutante.**

Un message d'information a été diffusé par l'ANSM en avril 2019 pour privilégier dans ces situations l'usage du paracétamol et appliquer les règles de bon usage suivantes :

- prescrire et utiliser les AINS à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte
- arrêter le traitement dès la disparition des symptômes
- ne pas prolonger le traitement au-delà de 3 jours en cas de fièvre
- ne pas prolonger le traitement au-delà de 5 jours en cas de douleur
- ne pas prendre deux médicaments AINS en même temps
- éviter la prise des AINS en cas de varicelle (des cas étant toujours observés dans ces conditions).

Ce message doit aussi concerner les patients et les parents (médicaments à prescription médicale facultative, disponible en automédication).

LE ROLE DES ANTIBIOTIQUES PRIS DANS LA PETITE ENFANCE COMME FACTEUR DE RISQUE DU DEVELOPPEMENT DE MALADIE ATOPIQUE

a fait l'objet de nombreuses études passées en revue par le **Dr Benjamin BATTEUX**. L'atopie se caractérise par une réponse du système immunitaire avec des allergènes communément présents dans l'environnement avec production d'anticorps de type IgE à l'origine de phénomènes d'hypersensibilité de type 1.

On observe au cours des dernières décennies d'une part, une **majoration de cas d'allergies alimentaires, d'asthme, de rhinites allergiques, d'eczémas...** qui apparaît assez parallèle à **l'augmentation de la prescription d'antibiotiques à large spectre**. Des études pharmaco-épidémiologique consacrées à cette problématique se sont multipliées depuis la fin des années 1990. 34 de ces études (22 de cohortes, 6 type cas-témoins et 8 études transversales) ont fait l'objet d'une méta analyse (Ahmadi-zar *et al.* 2018). Celle-ci retrouve de fait une majoration significative de rhino-conjonctives allergiques, d'eczéma, d'allergies alimentaires.

Un certain nombre d'arguments plaide pour le rôle de la voie des lymphocytes T helper (Th) de type 2 qui resterait prédominante par rapport à la voie Th1 (données biologiques et études chez les rats exposés lors de leur petite enfance à un antibiotique qui développeraient un tel déséquilibre en faveur de la voie Th2). Un autre mécanisme a été mis en avant, celui de la modification du microbiote intestinal. L'interprétation des données épidémiologiques doit rester prudente : atopie conséquence ou cause de la prise d'antibiotiques ? Rôle des infections ?

Quoiqu'il en soit, il convient de veiller à la bonne utilisation des antibiotiques au cours de la petite enfance (comme au cours de toute la vie).

Le Dr Youssef EL SAMAD référent en antibiothérapie au CHU a ensuite fait une présentation sur **LE RISQUE IATROGENE LIE AUX ANTIBIOTIQUES UTILISES DANS LES CYSTITES**.

Il convient tout d'abord en cas dans les cystites simples de recourir à la bandelette urinaire pour authentifier la réalité d'une infection urinaire et ne traiter qu'en cas de BU positive (leucocytes et/ou nitrites +) par fosfomycine-trométamol ou pivmécillinam. En cas de cystite à risque de complications, il est nécessaire de réaliser un ECBU pour adapter soit d'emblée, soit secondairement (après mise en route d'un traitement jugé ne pouvant être différé) le traitement antibiotique.

Les effets indésirables des différents antibiotiques indiqués dans les infections urinaires ont ensuite été rappelés (trométamol-Fosfomycine®, Monuril®, Uridoz®, le pivmécillinam (Selexid®) ces deux antibiotiques étant ceux recommandés dans les cystites simples, l'amoxicilline, le triméthoprime, utilisé seul (Delprim®) en association au sulfaméthoxazole, Bactrim® et enfin les furanes.

En ce qui concerne les **furanes** (nitrofurantoïne, Furadantine®), un suivi national de pharmacovigilance a été justifié par la **survenue possible d'atteintes hépatiques ou pulmonaires graves** surtout en cas de traitements prolongés avec un certain nombre de recommandations formulées en 2016 : utilisation limitée à la femme, l'adolescente et la petite fille à partir de 6 ans dans les cystites documentées à germes sensibles si pas d'autre antibiotique utilisable par voie orale, traitement de durée limitée à 7 jours, pas d'utilisation en antiobio prophylaxie, informations des patients sur les signes évocateurs d'atteintes pulmonaires ou hépatiques...

De nombreux médicaments peuvent induire et/ou subir une interaction médicamenteuse. Le **Dr Youssef BENNIS** a rappelé **quelques-unes des INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES CLINIQUEMENT PERTINENTES à retenir** dans le domaine des médicaments anti-infectieux :

- **Effet inducteur enzymatique de la rifampicine** : la rifampicine entraîne une augmentation du métabolisme de nombreux médicaments, en particulier lorsqu'il dépend de cytochromes P450 surtout les CYP3A4, 2D6, 2C9, 1A2 et 2C19 ainsi que les enzymes de conjugaison (UGT). Lorsque la rifampicine est introduite chez un patient traité au long cours par un médicament métabolisé par l'un

de ces cytochromes, le médicament voit sa concentration sanguine diminuer de façon significative au bout de plusieurs jours de l'association, d'où un risque de perte d'activité thérapeutique. L'induction des cytochromes est maximale après 3 jours environ de traitement par la rifampicine mais les conséquences ne seront maximales qu'après au moins 5 demi-vies du médicament subissant l'interaction. Par exemple, on peut estimer que les conséquences cliniques de l'interaction seront maximales après 2-3 jours environ d'une association nifédipine + rifampicine (perte d'effet antihypertenseur) ou après plusieurs semaines d'une association lamotrigine + rifampicine (perte d'effet anticonvulsivant).

- **Diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones** : les fluoroquinolones présentent généralement une très bonne biodisponibilité orale. Celle-ci peut cependant être fortement réduite en cas **d'association avec des sels de métaux** (en particulier calcium, magnésium, aluminium, fer) par complexation chimique avec précipitation de l'antibiotique dans la lumière du tube digestif. Par exemple, la biodisponibilité orale de la ciprofloxacine est diminuée d'environ 80% en cas de prise simultanée d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium (Maalox®). Il peut en résulter une baisse significative de l'efficacité anti-infectieuse de l'antibiotique ainsi que la sélection de résistances du fait de concentrations systémiques sub-optimales. Ce risque existe également pour les tétracyclines.

- **Effet inhibiteur enzymatique des antifongiques azolés, des macrolides et des anti-protéases du VIH ou du VHC. Les antifongiques azolés sont tous (à des degrés variables) des inhibiteurs enzymatiques des iso enzymes du CYP 450, surtout le CYP3A4.** Ils peuvent alors provoquer une réduction significative et immé-

diante du métabolisme des médicaments qui dépendent fortement de ce cytochrome. Par exemple, l'ajout de fluconazole à un traitement comportant de la simvastatine, les concentrations de celle-ci peuvent être multipliées par 4, d'où un risque de toxicité de la statine (rhabdomyolyse). **Les macrolides** (sauf la spiramycine et de manière plus limitée l'azithromycine) **et les anti-protéases du VIH ou du VHC sont aussi des inhibiteurs enzymatiques puissants du CYP3A4.**

- **Réduction de la sécrétion tubulaire rénale de certains médicaments.** Certains antibiotiques sont des substrats (pénicillines, ciprofloxacine, triméthoprim) voire des inhibiteurs (nitrofurantoiné) de transporteurs rénaux impliqués dans la sécrétion tubulaire de certains médicaments. Leur élimination par sécrétion tubulaire pourra alors être réduite (par compétition ou par inhibition, ceci dès l'introduction de ces antibiotiques). Par exemple, une diminution de la clairance rénale du méthotrexate et une augmentation de sa toxicité peuvent être observées en cas d'association avec la pipéracilline ou l'amoxicilline.

Lorsqu'une association à risque d'interaction n'est pas contre-indiquée et qu'elle est nécessaire (absence d'alternative), un ajustement posologique peut s'imposer avec surveillance stricte à la fois clinique et biologique, et si possible le dosage sanguin du médicament subissant l'interaction.

Les présentations sont accessibles sur notre site web : <http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens/journee-regionale-de-pharmacovigilance/>

III - UNE TENDANCE POSITIVE CONCERNANT LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES ET L'ANTIBIORESISTANCE EN FRANCE

Un rapport vient d'être diffusé par Santé Publique France à l'occasion de la Journée Européenne et de la semaine mondiale d'alerte sur le bon usage des antibiotiques, faisant l'état des lieux. Celui-ci montre une stabilisation voire une diminution de la consommation d'antibiotiques en France. La baisse en nombre de prescriptions est de 15 % de 2009 à 2018. Autre donnée intéressante, des progrès sont enregistrés en termes d'antibiorésistance pour *Escherichia coli*, la bactérie la plus souvent en cause en ville pour laquelle il est observé une certaine baisse de la résistance

aux céphalosporines de 3^{ème} génération en ville comme en EHPAD (de 3,4 en 2016, à 3,2 en 2018). Le rapport montre également une réduction importante de la consommation des antibiotiques en médecine vétérinaire, avec un impact favorable sur la résistance des bactéries responsables des infections chez les animaux.

Des progrès restent cependant à faire. En effet, les niveaux de consommation en santé humaine en France se situent toujours à 30 % au-dessus de la moyenne européenne. Avec 25 doses définies

journalières/1000 habitants/jour, la France (comme vu plus haut, objectif 2020 21ddj/jour /1000 habitants), reste l'un des plus gros consommateurs d'antibiothérapie en Europe (juste derrière Chypre et la Grèce). Les Pays-Bas consomment 3 fois moins d'antibiotiques que la France. Par ailleurs, si la baisse de consommations des antibiotiques est significative chez les plus jeunes, il y a toujours une tendance à

l'augmentation chez les patients les plus âgés (+ 13 % de doses journalières chez les 65-84 ans)

ANSM – Santé Publique France/ ANSES/ Assurance-Maladie. Antibiotiques et résistance bactérienne : une menace mondiale, des conséquences individuelles, plaquette 28/11/2019.

IV- REFLETS DE LA LITTERATURE

APIXABAN (Eliquis®)

Interaction médicamenteuse

Avec la carbamazépine (Tégréto®...). Rapportée chez un patient âgé de 88 ans qui a présenté un accident ischémique transitoire malgré un traitement par apixaban introduit un mois plus tôt après la mise en évidence d'une fibrillation auriculaire non valvulaire. Le patient recevait par ailleurs un traitement au long cours par carbamazépine pour une névralgie du trijumeau, traitement poursuivi sous apixaban. Une évaluation des concentrations d'apixaban montrait que celles-ci étaient très faibles 3 heures après la prise et non détectables en concentration résiduelle avant la prise suivante. Rôle alors mis en avant de l'effet inducteur enzymatique de la carbamazépine. Effet qui ne sera pas retrouvé avec l'édoxaban pris ensuite (anticoagulant oral direct non encore disponible en France).

Di Gennaro L et al. Carbamazepine interaction with direct oral anticoagulants: help from the laboratory for the personalized management of oral anticoagulant therapy. J Thromb Thrombolysis. oct 2019;48(3):528-531.

DOI :10.1007/s11239-019-01866-1

ATEZOLIZUMAB (Técen-tri®)

Ataxie cérébelleuse

Décrite avec cet inhibiteur de check-point immunitaire anti-PDL1 chez un patient âgé de 66 ans traité pour cancer du poumon non à petites cellules métastatique (en association avec carboplatine et pemetrexed). Installation au bout de 4-5 mois de troubles de l'équilibre. Il est cliniquement conclu à une ataxie cérébelleuse de bilan étiologique négatif. Amélioration rapide sous corticothérapie (en faveur d'un mécanisme immunologique) et arrêt de l'atézolizumab. Décès 5 mois après du fait de la progression de l'atteinte tumorale.

Tan YY et al. Case report: immune-mediated cerebellar ataxia secondary to anti-PD-L1 treatment for lung cancer. International Journal of Neuroscience. 2 déc 2019;129(12):1223-1225. DOI :10.1080/00207454.2019.1655013

ATORVASTATINE (Tahor®, ...)

Gynécomastie

Effet indésirable répertorié dans le RCP (comme très rare) pour l'atorvastatine et la rosuvastatine. Rares cas dans la littérature (1 série de 9 cas,

4 avec la rosuvastatine, 4 avec l'atorvastatine et 1 avec la fluvastatine) provenant de l'analyse de la base de données de la pharmacovigilance italienne (Roberto G *et al.* Eur J Clin Pharmacol 2012 ; 68 : 1007-1011). Dans une analyse de disproportionnalité récente de la base de données de pharmacovigilance française par le CRPV d'Amiens, il était retrouvé 39 cas de gynécomastie où une statine (ROR significatif pour fluvastatine, simvastatine, atorvastatine et rosuvastatine) était l'un des médicaments potentiellement en cause (seul médicament retenu dans 40 % des cas) (Batteux B *et al.* Thérapie, 2019. Ici, cas d'un homme âgé de 65 ans qui recevait depuis environ un an 20 mg d'atorvastatine et chez qui s'est développée une gynécomastie bilatérale hypoéchogène à l'échographie aspect d'ectasie ductale. Disparition progressive (dans les 2 mois) après arrêt du traitement. Il existe des arguments en faveur d'un mécanisme potentiel pour expliquer cet effet indésirable : inhibition de la synthèse de testostérone par inhibition de la synthèse du cholestérol.

Bostanitis I et al. Atorvastatin-induced gynecomastia in

a dyslipidemic patient: A case report. Hellenic Journal of Cardiology. mai 2019;60(3):194-195. DOI :10.1016/j.hjc.2018.08.03

CELECOXIB (Célébrex®)

Hépatite cholestatique et voies biliaires évanescentes

Rapportée chez une patiente âgée de 74 ans qui a reçu une seule dose de cet AINS sélectif COX2 qu'elle n'avait jamais pris auparavant (pour des lombalgies). Aucun autre traitement. Au bout de 4-5 h, nausées, asthénie et douleurs abdominales. 2 jours plus tard, éruption cutanée non prurigineuse passagère puis 2 autres jours plus tard fièvre et ictère. Biologiquement, cholestase associée à une cytolyse hépatique. Sérologies VHA, B, C, E négatives. Bilan par scanner et IRM, distension vésiculaire avec infiltration autour de la vésicule. Pas d'anomalie des voies biliaires intrahépatiques. Cholangiographie rétrograde endoscopique mettant en évidence un aspect de voies biliaires vides. Dans les jours suivants, aggravation de l'ictère et des perturbations du bilan hépatique. Biopsie alors réalisée : cholangite, fibrose périductale et atrophie d'un certain nombre de canaux biliaire puis biopsie refaite quelques jours plus tard du fait d'un ictère persistant sévère avec prurit : ductopénie typique d'évanescence des conduits biliaires. Pas d'amélioration, dégradation de l'état clinique et décès.

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

DOI :10.1016/j.clinre.2018.10.007

DABIGATRAN

ETEXILATE (Pradaxa®)

Pustulose exanthématique aiguë généralisée

Chez un patient de 45 ans recevant cet anticoagulant oral direct pour fibrillation auriculaire non valvulaire depuis 3 jours en relais d'un traitement antérieur par AVK dans un contexte d'aggravation d'un psoriasis. Remplacement du dabigatran par apixaban. Evolution favorable dans les 2 semaines qui suivent.

Schrom K et al. Dabigatran-associated Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP) in a psoriatic patient undergoing Ixekizumab and its pathogenetic mechanism. Dermatologic Therapy. sept 2019;32(5):e13018. DOI :10.1111/dth.13018

DEFERASIROX (Exjade®)

Tubulopathie rénale

Chez un patient âgé de 22 ans traité par ce médicament pour une surcharge ferrique (nombreuses transfusions sanguines pour anémie héréditaire). Un bilan réalisé quelques mois après introduction de ce traitement (en relais d'un traitement antérieur par déféroxamine, Desféral®) met en évidence un certain degré d'insuffisance rénale avec hypophosphorémie, acidose métabolique, augmentation des phosphatases alcalines, albuminurie. Diminution de la densité osseuse en imagerie. Correction de ces anomalies après remplacement du déférasirox par la déféroxamine. Atteinte tubulaire proximale avec d'autres cas dans la littérature.

Hall AM et al. A Case of

Drug-Induced Proximal Tubular Dysfunction. CJASN. 6 sept 2019;14(9):1384-1387. DOI :10.2215/CJN.01430219

HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquénil®)

Pneumopathie à éosinophiles

Chez une patiente âgée de 69 ans recevant ce traitement pour un lupus érythémateux (en association avec un traitement corticoïde par bétaméthasone depuis 2 semaines). Survenue d'éruption érythémateuse avec quelques phlyctènes. Hyperéosinophilie. Au scanner thoracique, opacités en verre dépoli. Rôle suggéré de l'hydroxychloroquine (malgré test de stimulation lymphocytaire négatif). Arrêt du traitement et traitement par prednisolone, amélioration des lésions cutanées et disparition des lésions pulmonaires. Correction de l'hyperéosinophilie.

Ishiguro Y et al. Drug-induced acute eosinophilic pneumonia due to hydroxychloroquine in a chilblain lupus patient. J Dermatol. oct 2019;46(10):e356-e357. DOI :10.1111/1346-8138.14905

IBRUTINIB (Imbruvica®)

Aspergillose intracérébrale

Chez un patient âgé de 37 ans traité pour un lymphome à cellules du manteau de forme agressive. A l'occasion d'une récurrence de celui-ci, introduction d'un traitement par ibrutinib (puissant inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton). Moins d'un mois plus tard, symptômes de pneumopathie et convulsions généralisées. Mise en évidence à l'IRM de multiples lésions cérébrales pouvant suggérer une toxoplasmose.

Mise en évidence sur biopsie cérébrale stéréotaxique d'*Aspergillus fumigatus*. Arrêt du traitement par ibrutinib et instauration d'un traitement par voriconazole et amphotéricine B. Poursuite de la dégradation de l'état du patient malgré une amélioration en termes d'imagerie cérébrale. Savoir évoquer ce type d'infections « opportunistes » invasives sous de tels médicaments pour instaurer un traitement le plus rapidement possible. En 2018 et 2019, les cas d'aspergillose survenus sous ibrutinib se sont multipliés (77 cas dont 45 % avec localisation cérébrale). Rôle d'une altération spécifique du système immunitaire ? Il existe des données chez l'animal montrant qu'un déficit en tyrosine kinase de Bruton augmente la mortalité par infection à *Aspergillus fumigatus* (par défaut de réponse des macrophages). Lors de la journée de pharmacovigilance, a été présenté un cas d'aspergillose broncho-pulmonaire et cérébrale imputable là aussi à l'ibrutinib. (F. Rossi, M.C. Quinton-Bouvier, T. Chouaki).

Pravda S M et al. The Mud-died Waters of Ibrutinib Therapy. Acta Haematol. 2019;141(4):209-213. DOI :10.1159/000496555

ISOTRETINOÏNE (Con-tracné®, Curacné®, Procu-ta®...)

Hidradénite suppurée
Série de 8 cas (6 hommes, 2 femmes, 14-51 ans) qui ont développé une hidradénite suppurée (ou une poussée de cette pathologie) lors d'un traitement pour acné. Délai de survenue 6 à 10 semaines. Nodules inflammatoires des aisselles et/ou des creux in-

guinaux. Evolution favorable après arrêt de l'isotrétinoïne. Avant d'instaurer ce traitement pour une acné sévère, il est important de savoir que celle-ci n'est pas associée à une hidradénite suppurée ou ne correspond à une expression de celle-ci. Des aspects de folliculite ou d'autres lésions d'hidradénite suppurées peuvent être confondus avec une acné, ces pathologies étant différentes.

L'hypersécrétion sébacée est nécessaire à l'apparition d'une acné ; à l'opposé, il y a hyposécrétion et raréfaction des glandes sébacées dans l'hidradénite suppurée.

Gallagher CG et al. Could isotretinoin flare hidradenitis suppurativa? A case series. Clin Exp Dermatol. oct 2019;44(7):777-780. DOI :10.1111/ced.13944

LAMOTRIGINE (Lamic-tal®)

Lymphohistiocytose hémophagocytaire

Série de 8 cas extraite de la base de données de pharmacovigilance de la FDA : 5 hommes, 3 femmes âgé de 4-38 ans dont 5 cas prouvés, 3 étant suspectés sur l'association d'une fièvre, d'une thrombopénie et d'une hyperferritinémie. Les patients étaient traités pour épilepsie en association à d'autres anti-épileptiques. Dans les 8 à 24 jours suivant l'introduction du traitement par lamotrigine, apparition des symptômes cités plus tôt, et dans 5 cas, des examens ont confirmé la réalité de la lymphohistiocytose hémophagocytaire (ou syndrome d'activation macrophagique). Rôle des médicaments associés ? Le valproate augmente les concentrations de lamotri-

gine mais la phénytoïne et la phénobarbital qui étaient associés à la lamotrigine ont l'effet inverse. Arrêt de la lamotrigine dans tous les cas, traitement par immunoglobulines i.v., corticoïdes, antibiotiques. Dans 7 cas, évolution favorable. Dans un cas, décès par défaillance multiviscérale (diagnostic seulement suspecté et non prouvé porté après 6 mois de traitement).

Kim T et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with the use of lamotrigine. Neurology. 21 mai 2019;92(21):e2401-e2405. DOI :10.1212/WNL.00000000000007517

NIVOLUMAB (Opdivo®) Pemphigoïde bulleuse

Survenue chez un patient âgé de 63 ans traité pour adénocarcinome pulmonaire métastatique depuis près de 2 ans. Apparition de lésions bulleuses, de prurit au niveau du tronc et des membres. Pas d'amélioration sous antibiothérapie. Il est alors évoqué le rôle du nivolumab comme possible responsable d'une atteinte bulleuse auto-immune. A la biopsie, mise en évidence de bulles sous épidermiques avec infiltration par des lymphocytes et des éosinophiles. En immunofluorescence mise en évidence de dépôts linéaires d'IgG et IgA au niveau de la membrane basale épidermique. Mise en évidence de taux relativement faibles mais significatifs d'anticorps de type IgG dirigés contre BP180NC16A confirmant le diagnostic de pemphigoïde bulleuse. Par ailleurs, hyperéosinophilie. Il est cependant décidé de poursuivre le traitement par nivolumab avec un traitement par doxycycline et

dermocorticoïde. Stabilisation des lésions (mais persistance de celles-ci). Un certain degré d'amélioration après ajout d'une corticothérapie systémique. Sous dapsons, il est apparu ensuite possible de continuer le traitement.

Grän F et al. Bullous pemphigoid developing upon immune checkpoint inhibition with nivolumab. European Journal of Dermatology. août 2019;29(4):448-449. DOI:10.1684/ejd.2019.3614

NIVOLUMAB (Opdivo®) Myasthénie

Associée à une myosite chez un patient âgé de 59 ans traité par cet anti-PD1 pour un carcinome hépatocellulaire. 5 semaines après la première administration de nivolumab, apparition d'une diplopie et de myalgies. A l'examen ptosis, ésoptropie (déviation oculaire), ophthalmoplégie relative. Elévation de créatine kinase. Mise en évidence d'anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine ainsi que d'anticorps dirigés contre les muscles striés. Arrêt du traitement par nivolumab, corticothérapie et administration d'immunoglobulines et de pyridostigmine. Amélioration dans les 5 jours de la diplopie et baisse du taux de créatinine kinase. Disparition totale de la symptomatologie en 9 semaines.

Shah PP et al. Weakness and Myalgia in a Patient With Hepatocellular Carcinoma Undergoing Checkpoint Inhibitor Therapy. JAMA Oncol. 1 oct 2019;5(10):1497-1498. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.2304

VANCOMYCINE

Thrombopénie

Rapportée chez un patient âgé de 71 ans traité pour ostéomyélite à staphylocoque méthicilline-résistant. 24 heures après l'instauration du traitement, baisse de 180 000 à 86 000 plaquettes/mm³. Arrêt de la vancomycine et normalisation de la numération plaquettaire en 7 jours. Traitement par vancomycine à nouveau administré 5 mois plus tard. Le lendemain thrombopénie sévère (3000/mm³) avec hémorragies digestives et pétéchies des membres inférieurs. Elimination d'une TIIH, arrêt du traitement par vancomycine et transfusion plaquettaire, immunoglobulines et corticothérapie pendant 2 jours. Evolution favorable. Cas caractérisé par la rapidité d'apparition de la thrombopénie après mise en route du traitement.

Getz TM et al. Rapid-Onset Vancomycin-Induced Thrombocytopenia With Reexposure. Ann Pharmacother. déc 2019;53(12):1259-1261. DOI:10.1177/1060028019867433