

NOVEMBRE 2019

VigipharmAmiens

CHU
AMIENS
PICARDIE



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, de l'EMA, DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

2

A-La ceftriaxone (Rocéphine® et génériques) ne doit pas être administrée par voie sous-cutanée

B- Alpha-amylase (Maxilase maux de gorge®, Alfa-Amylase Biogaran conseil®) et hypersensibilité

C- L'EMA confirme la nécessité de tenir compte du risque élevé de thrombose avec le tofacitinib (Xeljanz®) à 10 mg x2/j

D- Savoir évoquer le rôle des IEC mais aussi des ARA II (sartans) et des gliptines en cas d'angioedème bradykinique – Rappel de l'ASNM

E- Nécessité de vérifier les blisters de Minisintrom®

II - PERIOSTOSE ET VORICONAZOLE. UN EFFET INDESIRABLE DES TRAITEMENTS PROLONGES A SAVOIR RECONNAITRE

4

III - LE PROTOXYDE D'AZOTE, UN GAZ A USAGE MEDICAL (POUR SES EFFETS ANESTHESIQUES ET ANALGESIQUES), A USAGE CULINAIRE... DES RISQUES NEUROLOGIQUES GRAVES ASSOCIES A SON USAGE DETOURNE

5

IV – HYPOGLYCEMIES. UN EFFET INDESIRABLE DU TRAMADOL DE PLUS EN PLUS DOCUMENTE

6

V- 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>

A-La ceftriaxone (Rocéphine® et génériques) ne doit pas être administrée par voie sous-cutanée

Cette information fait suite à une réévaluation européenne qui a conclu à l'absence de bénéfice démontré de cette voie d'administration alors que celle-ci peut être à l'origine d'effets indésirables potentiellement graves :

- Réactions au site d'injection de type érythème, rash, douleur, œdèmes
- Nécroses dans de rares cas

La mention de cette voie d'administration est retirée des notices et étiquetages des spécialités à base de ceftriaxone.

ANSM – Ceftriaxone (Rocéphine® et génériques) – Usage non conforme par voie sous-cutanée –
23 octobre 2019.

B- Alpha-amylase (Maxilase maux de gorge®, Alfa-Amylase Biogaran conseil®) et hypersensibilité

L'alpha-amylase est indiquée comme traitement d'appoint des états congestifs de l'oropharynx de l'adulte et de l'enfant de plus de 6 ans. Elle existe sous forme de comprimés et de sirop. Il s'agit d'un médicament à prescription médicale facultative pouvant être délivré sans prescription médicale dans le cadre d'un conseil officinal.

Il est rappelé l'existence avec ces médicaments de réactions d'hypersensibilité qui peuvent être cutanées mais également des manifestations sous la forme de réactions anaphylactiques telles qu'urticaire, angioedème, bronchospasme voire choc anaphylactique.

Lors de la prescription ou de la délivrance de ces spécialités, il convient d'informer le patient sur ce risque :

- vérifier l'absence d'antécédents d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, en particulier parabens

dans la forme sirop, (qui sont présents sous la forme de parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle sodé qui sont les méthyl et propylparabens) et de jaune orangé dans les formes buvables lequel est également présent dans la forme comprimé.

- informer les patients de la nécessité d'arrêter le traitement et de consulter rapidement un médecin en cas d'apparition d'une éruption ou de difficultés respiratoires, d'œdème du visage...

ANSM – Alpha-amylase et risque de réactions anaphylactiques 17 octobre 2019.

C- L'EMA confirme la nécessité de tenir compte du risque élevé de thrombose avec le tofacinib (Xeljanz®) à 10 mg x2/j

Comme évoqué dans les numéros de Vigipharm Amiens d'avril 2019, le risque thrombogène élevé de ce puissant inhibiteur de janus kinases (enzymes fortement impliquées dans les phénomènes inflammatoires au cours des rhumatismes rhumatoïde et psoriasique et de la recto-colite hémorragique) a fait l'objet de restrictions dans son utilisation du fait de la mise en évidence d'un risque accru d'embolies pulmonaires (EP) et de thromboses veineuses profondes (TVP). Il avait, en particulier, été décidé **la contre-indication de la dose de 10 mg x2 /jour** (qui peut être utilisée dans la rectocolite hémorragique, celle recommandée dans la polyarthrite rhumatoïde et dans le rhumatisme psoriasique étant de 5mg x2/j) **en cas de facteurs de risque de thrombose** : contraception hormonale combinée, traitement hormonal de la ménopause, antécédents de TVP ou d'EP, trouble héréditaire de la coagulation, tumeur maligne...

L'analyse des données disponibles dans les études cliniques par le Comité Européen de pharmacovigilance (PRAC) **confirme le risque élevé de thrombose veineuse** (initialement démontré dans un essai clinique versus anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde).

Il est, de plus, rapporté que le risque est **plus marqué en cas de traitement prolongé chez le patient âgé de plus de 65 ans (de même que celui d'infections sévères). Il est demandé que ce risque soit pris en compte dans le RCP et noté au niveau des documents d'aide à la prescription et sur la carte-patient.**

European Medicines Agency. Xeljanz to be used with caution for all patients at high risk of blood clots. EMA/584781/2019. 31 October 2019.

D- Savoir évoquer le rôle des IEC mais aussi des ARA II (sartans) et des gliptines en cas d'angioedème bradykinique - Rappel de l'ANSM

L'ANSM rappelle un certain nombre d'informations concernant les angioedèmes bradykiniques qui peuvent être dus à une inhibition de la dégradation de la bradykinine par différentes classes de médicaments, les IEC, les ARA II et les gliptines (inhibiteurs de dipeptidylpeptidase). Ces angioedèmes se manifestent le plus souvent par des œdèmes de l'hypoderme, non prurigineux, d'apparition brutale, localisés principalement au niveau du visage et de la sphère ORL (langue et lèvres, voies aériennes supérieures). Une atteinte laryngée est rapportée dans 30 % des cas d'angioedème de la face chez un patient traité par IEC ou plus rarement par sartan. La localisation laryngée est à haut risque d'asphyxie. L'angioedème bradykinique peut aussi être localisé au niveau d'autres muqueuses comme la muqueuse digestive se traduisant par des douleurs abdominales d'intensité variable et/ou la diarrhée.

A la différence de l'autre type d'angioedème (les angioedèmes histaminiques soit allergiques, IgE médiés, soit non allergiques), ces angioedèmes ne sont pas associés à des manifestations urticariennes et le délai d'apparition est très variable (quelques heures à plusieurs années après le début du traitement). Ces angioedèmes peuvent être récidivants (avec majoration de leur sévérité) avec des cas où la récurrence est survenue dans les mois suivants l'arrêt de l'IEC ou du sartan, ce qui peut compliquer le diagnostic. (NDLR : les corticoïdes sont par ailleurs inefficaces lors de la crise.) Ces angioedèmes bradykiniques peuvent être héréditaires ou acquis par déficit en C1 estérase (en cas de doute vérifier le taux de C1 inhibiteur (pondéral ou fonctionnel) et de C4).

L'apparition d'un angioedème bradykinique chez un patient traité par IEC ou ARA II qui peut être favorisée par la prise associée d'une gliptine doit conduire à l'arrêt immédiat (du médicament) et à la contre-indication à vie de ces classes thérapeutiques.

Les patients doivent être sensibilisés à ce risque et savoir qu'en cas de gonflement de la face, des lèvres, de la langue ou de la gorge, de difficultés à avaler, ou à respirer et/ou de douleurs abdominales, ils doivent consulter un médecin en urgence.

ANSM - Angioedème bradykinique : penser aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) mais aussi aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) et aux gliptines - Point d'information - 12 novembre 2019

E- Nécessité de vérifier les blisters de Minisintrom®

Dans certaines alvéoles de blisters de Minisintrom®, il peut y avoir 2 comprimés (soit intacts, soit abimés, écrasés). Risque de prise de 2 comprimés au lieu d'un seul. Message essentiellement pour les pharmaciens à qui il est demandé de vérifier les blisters avant leur dispensation.

Lots susceptibles d'être concernés :
1804845 exp 10/2019
1802545B exp 01/02021
1802546B exp 01/2021.

ANSM - ANSM demande aux pharmaciens de vérifier les blisters de Minisintrom 1 mg au moment de leur dispensation - Point d'information - 31 octobre 2019.

II - PERIOSTOSE ET VORICONAZOLE. UN EFFET INDESIRABLE DES TRAITEMENTS PROLONGES A SAVOIR RECONNAITRE

Le voriconazole (Vfend®, génériques) fait partie des antifongiques triazolés de seconde génération avec une efficacité particulière dans les aspergilloses invasives dont il est le médicament de première intention (souvent sous forme de traitements prolongés en particulier dans les hémopathies malignes ou sous traitements immunosuppresseurs après transplantation d'organe) avec une activité particulièrement marquée vis-à-vis d'*Aspergillus fumigatus*.

La périostose est un effet indésirable qui lui est assez spécifique. Tout récemment, une illustration à propos d'un cas clinique a été publiée par Hedrick (1) avec des images de déformation caractéristiques au niveau des mains et en particulier des doigts avec aspects de gonflements (douloureux), le patient ayant par ailleurs des atteintes similaires au niveau des épaules, des coudes, des genoux, du rachis lombaire. Sont également rapportées des images radiologiques très évocatrices de périostose, dense, irrégulière, d'aspect nodulaire des mains et des poignets. Les phosphatases alcalines étaient à plus de 7 N. L'interruption du traitement a permis la diminution des phénomènes douloureux à 7 mois mais avec persistance au niveau des mains d'une gêne à la mobilisation.

Une revue générale sur les effets indésirables des antifongiques azolés (2) détaille les caractéristiques et mécanismes potentiels des effets indésirables de cette classe thérapeutique en commençant cette mise au point par les données concernant les périostoses sous antifongiques.

Les périostoses sous voriconazole ont fait l'objet de publications depuis 2011, cas cliniques isolés, puis des séries de cas avec en particulier une revue sur les cas publiés de Adwan en 2017 (3).

Celles-ci se manifestent cliniquement par des douleurs qui peuvent être diffuses ou localisées, musculaires et osseuses. Les périostoses avec ou sans exostoses peuvent se manifester à l'examen par des déformations nodulaires (et surtout par des aspects caractéristiques en imagerie, radiologie et scanner) au niveau des phalanges, des poignets, des avant-bras, des bras, des clavicules (plus rarement au niveau

des hanches et des membres inférieurs). Ces aspects sont similaires à ceux observés dans la périostose déformante liée à une intoxication fluorée.

Les signes de périostose apparaissent après 100 jours à plusieurs années de traitement. Les douleurs et les concentrations de phosphatases alcalines diminuent dans les 2 à 5 mois suivant l'arrêt du traitement, la régression des images radiologiques étant nettement plus tardive. En cas de nécessité de maintenir un traitement antifongique, il est recommandé de passer à l'itraconazole, antifongique azolé ne contenant pas de fluor.

Le fluor est la première explication apportée à ces périostoses. Le voriconazole en contient trois atomes. Une dose de 400 mg de voriconazole apporte 65 mg de fluor (par comparaison 1 litre d'eau de boisson apporte 1 mg). 99 % du fluor absorbé est capté par les tissus minéraux (os, dents). Les concentrations de fluor mesurées chez les patients sont nettement plus importantes qu'avec les autres antifongiques azolés contenant du fluor (2 atomes et non 3) : fluconazole, posaconazole, isavuconazole. Le fluor est éliminé par le rein. Celui-ci non fixé à des protéines plasmatiques est filtré par le glomérule, une partie étant ensuite réabsorbée au niveau tubulaire. Les taux de fluor sont plus élevés chez l'insuffisant rénal.

D'autres mécanismes pourraient également être en cause et être spécifiques du voriconazole : d'une part, des mécanismes pro-inflammatoires et d'autre part un effet du voriconazole sur les ostéoblastes dont il contribue à la différenciation et à la maturation en ostéocytes (comme montré dans des études sur ostéoblastes isolés de souris, effet non retrouvé avec le fluconazole).

1 Hedrick J, Droz N Voriconazole-induced periostitis N.Engl.J.Med 2019 ;381,15

2 Benitez LL, Carver PL adverse effects with long-term administration of azole antifungal agents Drugs 2019 ;79 :833-53

3 Adwan MH. Voriconazole-induced periostitis: a new rheumatic disorder Clin Rheumatol 2017 ;36 :609-15

III - LE PROTOXYDE D'AZOTE, UN GAZ A USAGE MEDICAL (POUR SES EFFETS ANESTHESIQUES ET ANALGESIQUES), A USAGE CULINAIRE... DES RISQUES NEUROLOGIQUES GRAVES ASSOCIES A SON USAGE DETOURNE

Le protoxyde d'azote (N₂O) aussi connu sous le nom de gaz hilarant est utilisé, de longue date, en médecine par inhalation mélangé à l'oxygène (MEOPA, Kalinox®, Entonox®...) comme adjuvant à l'anesthésie générale, adjuvant de l'analgésie au bloc opératoire ou en salle de travail pour les analgésies de courte durée, ainsi que pour la sédation en soins dentaires. Dans le cadre médical, il suit une partie de la réglementation des produits stupéfiants.

Le protoxyde d'azote a par ailleurs des utilisations non médicales en particulier comme gaz propulseur pour les aérosols de crème chantilly. Dans ce cadre culinaire, il est soumis à la réglementation des produits de consommation courante et est en vente libre en supermarché et sur Internet.

Ce sont les cartouches pour siphon de crème chantilly qui font l'objet d'utilisations détournées en particulier dans le cadre d'utilisations festives ou récréatives, ceci depuis le début des années 90 avec, semble-t-il, une majoration nette récente de ce type de pratique touchant un nouveau public (jeunes collégiens, lycéens et étudiants). De plus, sont observées des cas de consommations répétées, voire quotidiennes, au long cours et en grande quantité.

Les effets recherchés sont les sensations d'euphorie avec modifications des perceptions sensorielles, sensations de dissociation de la conscience d'avec le corps, de désinhibition avec des accès de fou rire (gaz hilarant). Ces effets apparaissent très rapidement (passage systémique après inhalation pulmonaire en moins de 5 minutes) avec des concentrations intracérébrales proches des concentrations inhalées.

Les conséquences de l'utilisation de fortes doses de protoxyde d'azote peuvent être immédiates, gelures des lèvres, du nez, des mains, des cordes vocales (le gaz libéré est très froid en raison de la décompression), détresse respiratoire (oxygène remplacé par N₂O), perte des

réflexes de toux et de déglutition (avec risque de fausses routes)... Des manifestations de type sevrage (anxiété, tremblements, douleurs abdominales...) peuvent survenir à l'arrêt d'une consommation régulière répétée (dépendance potentielle).

Les risques liés à l'utilisation régulière et/ou à forte dose de N₂O sont par ailleurs des **troubles neurologiques graves dont des atteintes médullaires** souvent irréversibles à type de sclérose combinée de la moelle responsable de syndrome cordonnal postérieur et d'une atteinte pyramidale médiée par la carence en vitamine B12 liée à l'oxydation du cobalt qu'elle contient par le N₂O, ou surtout par la perte d'activité de la vitamine B12 par inhibition des 2 enzymes qui en dépendent, la méthionine synthase et la L-méthylmalonyl CoA mutase.

Les taux de vitamine B12 peuvent ou non être diminués. Par contre, les taux d'acide méthylmalonique et d'homocystéine qui ne sont plus métabolisés sont à des concentrations élevées. L'augmentation des taux d'homocystéine peut expliquer les phénomènes de démyélinisation. Ce risque est bien entendu plus marqué en cas de déficit préexistant en vitamine B12.

Depuis Janvier 2019, 25 effets indésirables sévères ont été signalés au réseau d'addictovigilance, dont 10 avec séquelles, 8 provenant de la région Hauts-de-France.

Il est important de savoir reconnaître les risques associés à ce mésusage afin de mettre en place une prise en charge thérapeutique rapide et adaptée des usagers concernés. Cela passe aussi par le renforcement du signalement en addictovigilance ainsi que par la diffusion de messages de vigilances aux usagers.

ARS Hauts-de-France 19/11/2019, communication, ars-hdf-communication@ars.sante.fr

IV – HYPOGLYCEMIES. UN EFFET INDESIRABLE DU TRAMADOL DE PLUS EN PLUS DOCUMENTE

Le tramadol est commercialisé en France depuis 1997 avec une utilisation qui est devenue particulièrement importante depuis le retrait du marché en 2011 du dextropropoxyphène (utilisé en association avec le paracétamol sous le nom de Di-Antalvic®). Le tramadol est commercialisé dans un grand nombre de spécialités, soit seul (Topalgic®, Contramal®, génériques), soit en association au paracétamol.

L'hypoglycémie était un effet indésirable connu du dextropropoxyphène. Des cas d'hypoglycémies ont été rapportés avec le tramadol il y a un peu plus d'une dizaine d'années avec la publication de cas cliniques en France dont la plus ancienne date de 2006 (1) suivis d'autres cas issus de la notification de pharmacovigilance en France (2,3). Une étude de 2012 réalisée sur les données de la Base Nationale de pharmacovigilance (BNPV) (4) comparant des cas d'hypoglycémie sous tramadol (alors 43) et ceux enregistrés sous dextropropoxyphène (72). Les caractéristiques des cas étaient très similaires : délais de survenue de 4-5 jours, pas de différence significative du pourcentage de patients diabétiques (autour de 40 %) ou insuffisants rénaux (16 à 18 %). L'âge moyen des patients se situait autour de 70 ans. Dans une autre étude utilisant les données de la BNPV, il ressortait que, contrairement au tramadol, on ne retrouvait pas d'hypoglycémie imputable à la codéine (5).

Les données se sont ensuite accumulées avec tout d'abord une étude menée par l'équipe du CRPV de Toulouse (6). Il s'agit d'une étude cas-contrôle réalisée dans la base de données de la cohorte prospective des médecins anglais. Ont été évalués les patients ayant une première prescription de tramadol ou de codéine avant hospitalisation pour hypoglycémie. Ces cas étaient comparés à des contrôles (10 par cas) en fonction du sexe, de l'âge et de la durée de suivi. Le risque apparaît certes faible mais indiscutable. Une prescription récente de tramadol est retrouvée associée à un surrisque hypoglycémique par rapport à la codéine : incidence brute à 3,0 (IC 95 % 1,3-6,0) pour 10 000 patients/année contre 0,7 (IC 95 % 0,4-1,1) avec la codéine.

Une autre étude cas-contrôle a ensuite été publiée sur une base de données cliniques sur dossiers médicaux au Colorado (7) : patients hospitalisés ayant reçu plus d'une dose de tramadol et chez qui avait été réalisé dans les 5 jours suivants au moins un dosage de glycémie (avec comme groupe comparateur des patients ayant reçu de l'oxycodone). Il était retrouvé chez ces patients 46 % d'hypoglycémies chez des diabétiques de type 1 et 17 % chez des diabétiques de type 2 enfin 4,7 % chez des non-diabétiques (contre 1,1 % chez des non-diabétiques ayant pris de l'oxycodone).

Trois études ont été publiées cette année :

- L'étude de Makunts aux USA a été réalisée sur la base FAERS de pharmacovigilance de la FDA (8). L'analyse a porté pendant la période de 2004-2019 sur les cas d'hypoglycémie notifiés sous tramadol mais également avec d'autres opioïdes (dont la méthadone utilisée pour le sevrage morphinique) ainsi qu'avec quatre inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (desvenlafaxine, duloxétine, milnacipran, venlafaxine) et 5 antagonistes NMDA. Les hypoglycémies notifiées étaient significativement plus fréquentes avec le tramadol qu'avec l'ensemble des autres opioïdes ainsi qu'avec les IRSN et qu'avec les antagonistes des récepteurs NMDA. Seule la méthadone ressortait pouvoir être responsable d'un taux d'hypoglycémies du même niveau que celui du tramadol. Par contre, oxycodone et codéine n'étaient pas significativement à l'origine d'un sur-risque d'hypoglycémies.
- Une étude a été réalisée à Caen (9) sur la base de données de pharmacovigilance de l'OMS (VigiBase) associée à une étude descriptive des données de la BNPV. Il y est retrouvé une augmentation significative du risque d'hypoglycémies avec tous les opioïdes (avec un risque plus net chez les femmes et chez les diabétiques).

- Une dernière étude (10) aux USA ne retrouve pas comme facteur de risque d'hypoglycémie sous tramadol le fait d'être diabétique ou d'avoir une insuffisance rénale.

Au total, **ces résultats concordants confirment le risque d'hypoglycémie même si les mécanismes, la comparaison de la fréquence avec d'autres médicaments de la classe des opioïdes et les facteurs favorisant cet effet indésirable restent débattus.**

Les mécanismes proposés pour expliquer le risque d'hypoglycémie sous tramadol sont, d'une part, la réponse à la **stimulation des récepteurs μ aux opiacés** (d'autant que l'effet hypoglycémiant du tramadol qui peut être reproduit expérimentalement chez l'animal est antagonisé par la naloxone), d'autre part, l'effet **d'inhibition de la recapture de la sérotonine mais aussi des effets d'inhibition des récepteurs au NMDA.**

Au total, **il faut savoir évoquer le rôle du tramadol en cas d'hypoglycémie survenant quelques jours après le début du traitement.**

(1) Grandvullemin A et al Hypoglycémies induites pour le tramadol: 2 cas Presse Med 2006 ;35 :1842-4

(2) Jonville-Bera AP et al Hypoglycémie associée au tramadol chez un diabétique 2010 ;65 :499-500

(3) Tangourdeau A et al. Hypoglycémies sévères au tramadol: deux nouvelles observations d'un effet indésirable non référencé Rev Med Int 2011 ;32 :703-5

(4) Bourne C et al. Tramadol and hypoglycemia: comparaison with other step2 analgesic drugs Br J Clin Pharmacol 2012 ;75 :1063-7

(5) Abadie D et al Effets indésirables « graves » du tramadol: bilan 2010-2011 de pharmacovigilance en France Thérapie 2013 ;68 :77-84

(6) Fournier JP et al Tramadol use and the risk of hospitalization for hypoglycemia in patients with noncancer pain JAMA Int Med 2015 ;175 :186-93

(7) Golightly LK et al hypoglycemic effets of tramadol analgesia un hospitalized patients a

case-contrôle study J Diab Met Dis 2017,16 :30 doi 10.1186/s40200-017-0311-9

(8) Makunts et al. Restrospective analysis reveals significant association of hypoglycemia with tramadol and methadone in contrast to other opioids Scientific Reports 2019,9 on live 28/09/19 : <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48955-y>;

(9) Chretien B et al Comparative study of hypoglycemia induced by opioids. Is it a class effect ? Expert Op Drug Saf 2019,18 :987-92.

(10) Juba KM et al. A review of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System for Tramadol-Related Hypoglycemia. Annals of Pharmacotherapy : 1060028019885643, 25 Oct .2019. Available from : <http://doi.org/10.1177/1060028019885643> URL :

BEVACIZUMAB (Avastin®)
Microangiopathie thrombotique rénale

Cas rapporté chez un patient âgé de 86 ans traité pour cancer colorectal métastatique ayant fait l'objet d'une hémicolectomie. Après 4 cures de bévacizumab, apparition d'une protéinurie associée à une hypoalbuminémie. Un an plus tard, le traitement par bévacizumab est interrompu en raison de la disparition des métastases, il est alors constaté une réduction de la protéinurie avec réélévation de l'albuminémie. Un an plus tard, mise en évidence de métastases péritonéales. Reprise du traitement par bévacizumab. Il est alors mis en évidence un syndrome néphrotique avec oedèmes sévères des membres inférieurs. Biopsie rénale amenant à poser un diagnostic de microangiopathie thrombotique avec sclérose segmentaire glomérulaire avec lésions mésangiales et oedème endothélial. Dépôts de C3 et d'IgM en zone mésangiale. Evolution favorable de la protéinurie et de l'albuminémie après l'arrêt du bévacizumab.

Toriu N et al. Renal-Limited Thrombotic Microangiopathy due to Bevacizumab Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Case Report. Case Rep Oncol. 4 juin 2019;12(2):391-400. DOI:10.1159/000500716

CELECOXIB (Célébrex®...)
Hépatite cholestatique

Rapportée chez une patiente âgée de 74 ans recevant cet AINS sélectif COX2 (coxib)

pour des douleurs lombaires. 4 à 5 h après première prise de 200 mg, nausées, altération brutale de l'état général et douleurs abdominales. Deux jours plus tard, réaction cutanée fugace puis au 4e jour, ictère cutané avec fièvre. Biologiquement, cholestase sévère associée à un certain degré de cytolysé hépatique. Sérologies virales négatives. Recherche d'auto-anticorps également négative. Aggravation progressive des tests hépatiques. Une biopsie est réalisée mettant en évidence une cholangite suppurative avec fibrose périductale. Amélioration transitoire de la cholestase hépatique mais persistance de l'ictère et du prurit. Au 30e jour, nouvelle biopsie hépatique, ductopénie sans autre lésion (type voies biliaires évanescentes). Plusieurs traitements spécifiques réalisés, mais aggravation progressive puis apparition de pancytopénie et insuffisance hépatocellulaire. Evolution fatale.

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

IBRUTINIB (Imbruvica®)
Hypertension artérielle

Son incidence et sa sévérité apparaissent majorées par l'ibrutinib, (inhibiteur de tyrosine kinase indiqué dans le traitement des lymphomes à cellules du manteau et dans la leucémie lymphoïde chronique) comme le montre une

étude menée sur 562 patients consécutifs pris en charge dans l'Ohio et traités essentiellement pour leucémie lymphoïde chronique. Augmentation en moyenne de 5,2 mmHg de la pression systolique avec un nombre important d'augmentations supérieures à 10 mmHg. Celle-ci était retrouvée associée à une augmentation des complications cardiovasculaires majeures (19 % des patients chez qui était constatée une élévation tensionnelle). Chez les patients initialement normotendus, une HTA était mise en évidence dans 71 % des cas. Des études supplémentaires apparaissent nécessaires pour mieux comprendre le mécanisme des ces HTA ou aggravations d'HTA. *Dickerson T et al. Hypertension and Incident Cardiovascular Events Following Ibrutinib Initiation. Blood. 3 oct 2019;blood.2019000840. DOI:10.1182/blood.2019000840*

LITHIUM (Téralithe®)
Syndrome néphrotique

Chez un patient âgé de 32 ans. Avec prise de poids et augmentation de taille des reins sans thrombose veineuse rénale ou rétention urinaire. Pas d'insuffisance cardiaque. Evolution favorable. Trois mois plus tard, reprise du traitement par lithium et réapparition du syndrome néphrotique avec oedèmes, les lithiémies étant en zone thérapeutique. Evolution favorable à l'arrêt du traitement (et sous corticothérapie). *Reinhard MA et al. Recurring Nephrotic Syndrome After Lithium Medication: A Case*

Report. Journal of Clinical Psychopharmacology.
2019;39(5):516-518.
DOI :10.1097/JCP.0000000000001078

MYCOPHENOLATE MOFETIL (Cellcept®)

Erythème pigmenté fixe

Rapporté chez une patiente âgée de 44 ans présentant un lupus (utilisation hors AMM). Six jours après reprise d'un traitement par mycophénolate (traitement antérieur un an plus tôt), apparition d'érosions douloureuses des lèvres, puis de plaques brunâtres légèrement douloureuses, non prurigineuses au niveau du visage et des bras. Pas de prise d'autres médicaments pouvant expliquer l'apparition de ces lésions. Disparition des atteintes cutanées après arrêt du traitement avec pigmentation résiduelle.

Streight KL et al. A fixed drug eruption caused by mycophenolate. JAAD Case Reports. oct 2019;5(10):838-839.
DOI :10.1016/j.jdcr.2019.07.012

NIVOLUMAB (Opdivo®)

Myocardite fulminante

Avec tachycardie ventriculaire en rafales lors du traitement par cet anti-PD1 d'un cancer de l'oesophage stade III. Dans les suites d'une 2ème cure, élévation des enzymes cardiaques, des CPK et de la troponine-I. Dysfonction systolique ventriculaire gauche. Malgré corticothérapie 1 g/j, amiodarone, bêta-bloquants, aggravation rapide avec bav 3e degré et avec accès répétitifs de tachycardie ventriculaire. Traitement par globuline antithymocyte et corticothérapie puis traitement immunosuppresseur par mycophénolate mofétile (Cellcept®) ainsi que

défibrillateur implantable. Amélioration alors obtenue avec disparition des épisodes de tachycardie ventriculaire et amélioration de la fonction ventriculaire gauche. Reprise ensuite de l'évolution néoplasique (à laquelle a pu contribuer le mycophénolate).
McDowall LM et al. Immune checkpoint inhibitor-mediated myocarditis and ventricular tachycardia storm. HeartRhythm Case Reports. oct 2019;5(10):497-500.
DOI :10.1016/j.hrct.2019.06.006

NIVOLUMAB (Opdivo®)

Pemphigoïde bulleuse

Chez un patient de 62 ans traité pour carcinome rénal multimetastatique par cet anti-PD1 depuis plusieurs mois. Installation à l'occasion d'une reprise de la pleine dose de nivolumab (un moment réduite) de prurit, urticaire puis lésions bulleuses au niveau des membres. Pas d'amélioration sous dermocorticoïdes et anti-H1 puis sous corticothérapie systémique. Diagnostic de pemphigoïde bulleuse confirmé par mise en évidence d'anticorps anti BP 180 et 230. Bulles sous-épidermiques avec infiltration éosinophilique et dépôts linéaires de C3 et d'IgG au niveau de la jonction dermo-épidermique en immunofluorescence directe. Evolution favorable à l'arrêt. Reprise possible à distance du nivolumab à demi-dose.

Palla AR et al. Bullous pemphigoid associated with the 480-mg nivolumab dose in a patient with metastatic renal cell carcinoma. Immunotherapy. oct 2019;11(14):1187-1192.
DOI :10.2217/imt-2019-0027

SORAFENIB (Nexavar®)

Aspergillose invasive

Rapportée chez un patient âgé de 64 ans recevant ce médicament inhibiteur multikinase utilisé pour ses propriétés anti-prolifératives et anti-angiogéniques (avec doxorubicine) pour le traitement d'un carcinome hépatocellulaire. Six semaines après la mise en route de ce traitement (400 mg : 2/j), dyspnée d'aggravation rapide et toux productive. Mise en évidence au scanner de l'apparition d'une excavation au niveau d'un lobe supérieur pulmonaire (sans progression du carcinome hépatocellulaire). Aggravation des lésions sur un scanner réalisé 2 mois plus tard, les cavités pulmonaires devenant bilatérales. Le traitement par sorafénib est alors interrompu puis repris à demi-dose. Mise en route d'un traitement empirique par itraconazole. Puis, mise en évidence de taux élevés d'IgG dirigés contre *Aspergillus fumigatus*, lequel était par ailleurs mis en évidence dans les cultures de plusieurs prélèvements de pus. Passage au voriconazole, traitement qui a été poursuivi plus de 5 ans. Réduction de taille des cavités pulmonaires mais persistance de troubles respiratoires. Il importe de savoir évoquer rapidement le développement d'infections fongiques (ou non fongiques) pour les prendre en charge le plus précocément possible.

Bazaz R et al. Subacute Invasive Aspergillosis Associated With Sorafenib Therapy for Hepatocellular Carcinoma. Clinical Infectious Diseases. 18 juin 2018;67(1):156-157.
DOI :10.1093/cid/ciy038

VANCOMYCINE

Dermatose bulleuse à dépôts linéaires d'IgA

Patiente de 64 ans ayant développé cette pathologie auto-immune après antibiothérapie préventive post-opératoire par vancomycine après une intervention pour prothèse avec utilisation de ciment contenant ce même antibiotique. Apparition après 7 jours de traitement de bulles et d'érosions du tronc, des membres, du cuir chevelu, des muqueuses. Dépôts linéaires d'IgA confirmés par immunofluorescence sur la biopsie cutanée. Amélioration progressive après arrêt de la vancomycine et traitement par corticothérapie. En fait, apparition de nouvelles bulles trois semaines plus tard (rôle du passage systémique à partir du ciment). La dermatose bulleuse à dépôts mésangiaux d'IgA est une pathologie soit idiopathique soit induite par des médicaments, la vancomycine étant le plus souvent en cause, de nombreux autres médicaments ayant aussi (exceptionnellement) été mis en cause : phénytoïne, furosémide, AINS, d'autres antibiotiques... Cas publié en réponse à un autre cas relativement similaire.

Gurung P et al. Response to "Linear IgA bullous dermatosis protracted by vancomycin-loaded bone cement". JAAD Case Reports. oct 2019;5(10):904-905.

DOI:10.1016/j.jdcr.2019.07.0

17