

AVRIL 2020

# 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

|  |          |
|--|----------|
| <b>I – INFORMATIONS DE L'ANSM, DES AUTRES AGENCES DU MEDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b>  | <b>2</b> |
| <i>A- Mise en place de sites Internet fournissant des informations sur médicaments et épidémie COVID-19</i>  | 2        |
| <i>B- Des restrictions de délivrance en pharmacie du paracétamol formulées dans le contexte d'épidémie COVID-19</i>  | 2        |
| <i>C- Evaluation au niveau européen des risques de méningiomes avec l'acétate de cyprotérone (Androcur® et génétiques mais aussi Diane 35® et Climène®).</i>   | 2        |
| <i>D- Rappel du risque d'interaction amiodarone sofosbuvir</i>   | 3        |
| <i>E- Modification du dispositif d'administration de la solution buvable de Tiapridal®. Attention au risque d'erreur médicamenteuse</i>  | 3        |
| <i>F- HALDOL Une seule forme de solution buvable pour éviter les erreurs médicamenteuses</i>   | 3        |
| <i>G- Stylos d'adrénaline Emerade®. Des dysfonctionnements</i>   | 4        |
| <i>H- Increlex® (mécasermine) traitement des retards de croissance par déficit primaire en IGF-1 confirmé. Précisions sur les contre-indications du fait d'un risque de néoplasies bénignes ou malignes.</i> | 4        |
| <i>I- Arrêt d'utilisation de l'ulipristal (Esmya®) dans l'attente des résultats de la réévaluation de son rapport bénéfice-risque</i>  | 4        |
| <i>J- Rappel des précautions à prendre pour éviter les réactions d'hypersensibilité immédiate à l'injection de produits de contraste</i>   | 5        |
| <b>II – ANALYSE DES EFFETS INDESIRABLES DES FLUOROPYRIMIDINES ANTÉRIEURS À L'INSTAURATION DE L'OBLIGATION DE RECHERCHE D'UN DÉFICIT EN DPP PRÉALABLEMENT À LA PRESCRIPTION</b>                               | <b>5</b> |
| <b>III- AINS ET COMPLICATIONS INFECTIEUSES PULMONAIRES. RAPPEL DES DONNEES ACTUELLES</b>   | <b>6</b> |
| <b>IV- REFLETS DE LA LITTERATURE</b>   | <b>7</b> |

**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- Mise en place de sites Internet fournissant des informations sur médicaments et épidémie COVID-19

Il s'agit de sites destinés à répondre aux questions que peuvent se poser les patients dans le cadre du contexte actuel d'épidémie COVID-19 :

- <https://sfpt-fr.org/covid19> de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique en partenariat avec le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance et des Conseils Nationaux des Enseignants de Thérapeutique et de Pharmacologie médicale.
- <https://covid19-medicaments.com> site mis en place par la DGS avec validation scientifique par le Réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance et le Département Hospitalo-Universitaire de Pharmacologie avec l'appui technologique de Synapse Médecine.

### B- Des restrictions de délivrance en pharmacie du paracétamol formulées dans le contexte d'épidémie COVID-19

Ces restrictions effectives à partir du 18.03.2020 sont justifiées par la nécessité de maintenir la disponibilité de ce médicament incontournable dans la prise en charge de la douleur et de la fièvre (et à privilégier par rapport aux AINS – voir plus loin dans ce VigipharmAmiens). C'est l'occasion de rappeler les règles de bon usage du paracétamol : la dose la plus faible, le moins longtemps possible, dose maximale par prise, 1 g chez l'adulte, par jour 3 g chez l'adulte, la durée à ne pas dépasser (3 jours si fièvre, 5 jours si douleurs en l'absence de prescription médicale). Le risque hépatotoxique du surdosage est par ailleurs rappelé.

Un arrêté ministériel a été publié qui limite (au moins jusqu'au 31 mai) les quantités de paracétamol qui peuvent être délivrées sans prescription médicale (1 seule boîte de 500 mg ou 1 g) par patient en l'absence de symptôme, au maximum 2 boîtes (500 mg ou 1 g) en cas de douleur ou de fièvre). L'ANSM rappelle par ailleurs aux prescripteurs de ne pas prescrire inutilement le paracétamol. Les ventes sur Internet de paracétamol sont

suspendues (de même que celles d'ibuprofène et d'aspirine).

ANSM COVID 19 : l'ANSM prend des mesures pour favoriser le bon usage du paracétamol 17/03/2020.

Journal Officiel. Arrêté du 17 mars 2020 complétant l'arrêté du 14 mars 2020 portant diverses mesures relatives à la lutte contre la propagation du virus covid-19.

### C- Evaluation au niveau européen des risques de méningiomes avec l'acétate de cyprotérone (Androcur® et génériques mais aussi Diane 35® et Climène®).

Le PRAC (Comité Européen de pharmacovigilance) a évalué à la demande de l'ANSM les mesures à prendre vis-à-vis du risque de méningiome associé à l'acétate de cyprotérone. Les recommandations que celui-ci a formulées sont très proches de celles de la France (voir VigipharmAmiens de mai-juin 2019). Il est précisé en plus de celles-ci :

- **La restriction de l'indication de la dose de 50 mg (Androcur® et ses génériques) aux hirsutismes sévères seulement en 2<sup>ème</sup> intention** (après échec des alternatives thérapeutiques) sans modification pour l'indication dans le cancer de la prostate.
- **La contre-indication des médicaments contenant moins de 10 mg d'acétate de cyprotérone, en France, Diane 35® et génériques (2 mg d'acétate de cyprotérone + éthylinestradiol) pour le traitement de l'acnée modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes associée ou non à une séborrhée et/ou de l'hirsutisme chez les femmes en âge de procréer et Climène® (1 mg + estradiol) dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause chez les patientes ayant ou ayant eu un méningiome.** Cette recommandation a été formulée en l'absence de données quant à un risque de méningiome associé à ces faibles doses.

ANSM: Acétate de cyprotérone : l'Agence européenne des médicaments finalise l'évaluation sur le

risque de méningiomes initiée par la France – Point d'information - 14 Février 2020

EMA: restrictions in use of cyproterone due to meningioma risk - 14 Février 2020

#### **D- Rappel du risque d'interaction amiodarone sofosbuvir**

---

Le sofosbuvir (seul = Sovaldi®, en association avec d'autres antiviraux dans Epclusa®, Harvoni®, Vosevi®) est un antiviral d'action directe indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique. Dans les années 2015, une interaction de cet antiviral avec l'amiodarone était rapportée se traduisant par des bradycardies sévères dont certaines d'évolution fatale. Le mécanisme de cette interaction reste mal connu.

Des cas de bradyarythmies sévères chez les patients recevant ces deux médicaments sont toujours rapportés, en particulier chez les patients traités auparavant par amiodarone, traitement interrompu depuis quelques temps, mais la molécule, du fait de sa très longue demi-vie (> 50 jours, jusqu'à 100 jours chez certains patients), était a priori toujours présente dans l'organisme.

Le PRAC (Comité Européen de Pharmacovigilance) souhaite de ce fait renforcer l'information pour une meilleure prise en charge des patients chez qui le traitement antiviral est introduit en renforçant :

- les mises en garde sur les risques de cette association
- et une surveillance continue de la fréquence cardiaque pendant 48 heures à l'hôpital, puis journalière du moins les 2 premières semaines (éventuellement par le patient lui-même), en cas de co-administration (si elle s'avère indispensable).

ANSM : PICATO (mébutate d'ingénol), Antiviraux d'action directe contenant du Sofosbuvir (EPCLUSA, VOSEVI, HARVONI, SOVALDI) et amiodarone : retour d'information sur le PRAC de janvier 2020 - 19 février 2020

#### **E- Modification du dispositif d'administration de la solution buvable de Tiapridal®. Attention au risque d'erreur médicamenteuse**

---

La présentation du Tiapridal® solution buvable 5 mg/goutte (133,3 mg/ml) indiqué dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité et dans le traitement des chorées et de formes sévères de la maladie des tics de Gilles de la Tourette est modifiée à partir du 19 mars 2020 par la spécialité Tiapridal® solution buvable 138 mg/ml (dispositif compte-gouttes remplacé par seringue doseuse graduée de 25 à 200mg par intervalles de 25 mg). Il faut donc bien calculer les équivalences de doses. De plus, la seringue ne peut délivrer des doses inférieures à 25mg donc, cette forme est **maintenant réservée à l'adulte et aux enfants de plus de 17 kg, aux patients ayant une clairance de la créatinine >20 ml/min pour le traitement de la maladie de Gilles de la Tourette et > 10 ml/min pour les patients âgés dans le traitement des états d'agitation ou d'agressivité.**

Pour les prescripteurs, la dose doit être formulée en mg, le pharmacien devant être vigilant si la dose est exprimée en gouttes et d'expliquer le changement de présentation.

Les erreurs avérées ou «interceptées» (risque d'erreur) doivent faire l'objet d'une notification auprès du CRPV.

ANSM. Tiapridal 138 mg/ml. Changement de dispositif d'administration et de la dénomination du produit : attention aux risques d'erreurs médicamenteuses. 3 mars 2020.

#### **F- HALDOL Une seule forme de solution buvable pour éviter les erreurs médicamenteuses**

---

L'Haldol solution buvable était disponible jusque maintenant sous 2 formes (flacon de 100 ml avec seringue doseuse graduée en mg et flacon compte-gouttes de 30 ml, 1 goutte = 0,10 mg). La coexistence de ces deux formes avec des unités de mesure différentes a été à l'origine d'erreurs dans les doses administrées.... Malgré des mesures de réduction de ce risque « d'erreurs », celles-ci ont continué à être signalées. La seule forme désormais disponible est la forme compte-gouttes 2 mg/ml.

ANSM. Haldol 2 mg/ml, solution buvable (halopéridol). Arrêt de commercialisation de la présentation en flacon de 100 ml avec seringue doseuse. Mars 2020.

### **G- Stylos d'adrénaline Emerade®. Des dysfonctionnements**

---

Des problèmes d'activation des stylos auto-injecteurs Emerade® ont été détectés pour environ 13 % d'entre eux avec un risque **d'impossibilité ou au moins de difficultés à injecter de l'adrénaline en cas de réaction allergique sévère**. Dans l'attente de la résolution de ce problème, les lots disponibles en pharmacie sont rappelés et il est demandé aux pharmaciens de contacter les patients auxquels ils ont dispensé de tels stylos depuis octobre 2018 pour leur remettre une nouvelle fiche d'information. Celle-ci comporte des informations à ce sujet et fait état de la nécessité de toujours emporter deux stylos au cas où l'un d'entre eux ne se déclencherait pas... et appel du 15 en cas de choc anaphylactique. Si le patient possède également des stylos d'autres marques (Anapen®, Epipen®, Jext®), il doit plutôt emporter ceux-là avec lui, en prenant en compte le fait que leurs modalités d'utilisation sont différentes.

ANSM. Stylos d'adrénaline injectable EMERADE. Recommandations suite à un risque de dysfonctionnement des stylos, 26 février 2020.

Nouvelle fiche d'information à destination des patients – EMERADE

ANSM - Alerte MED20/A005/B005 : Emerade 150, 300 et 500 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli – Laboratoire Chauvin – Rappel de lots, 26 février 2020.

### **H- Increlex® (mécasermine) traitement des retards de croissance par déficit primaire en IGF-1 confirmé. Précisions sur les contre-indications du fait d'un risque de néoplasies bénignes ou malignes.**

---

La mécasérmine est un facteur de croissance synthétique similaire à l'IGF-1 dont le déficit primaire est à l'origine de retards marqués de croissance (indiquée chez les enfants et adolescents de 2 à 18 ans de très petite taille présentant un déficit primaire confirmé en IGF-1).

Le risque du développement de tumeurs bénignes ou malignes a amené l'ANSM à élargir les contre-indications à ce médicament (néoplasie active ou suspectée, affection ou antécédent, augmentant le risque de néoplasie bénigne ou maligne), la dose à ne pas dépasser 0,12 mg/kg pour les 2 injections SC quotidiennes. Il est également rappelé la nécessité d'informer les patients ou leur représentant de ce risque.

ANSM - INCRELEX 10 mg/ml solution injectable (mécasermine) – Risque de néoplasies néoplasies bénignes ou malignes – Lettre aux professionnels de santé 05/03/2020.

### **I- Arrêt d'utilisation de l'ulipristal (Esmya®) dans l'attente des résultats de la réévaluation de son rapport bénéfice-risque**

---

Celui-ci fait suite à la survenue d'un nouveau cas d'hépatite fulminante avec ce médicament modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone dont l'indication avait été restreinte en fonction de son risque hépatotoxique, en août 2018, aux symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes en âge de procréer lorsqu'un traitement chirurgical ne pouvait être proposé, ainsi qu'en pré-opératoire. Ce médicament avait alors également été contre-indiqué en cas de pathologie hépatique sous-jacente. Le traitement nécessitait un suivi hépatique rapproché et la remise d'une carte patiente pour l'informer de ces risques.

Le nouveau cas d'hépatite fulminante ainsi que la persistance de cas d'hépatotoxicité malgré les mesures de restriction et de surveillance qui avaient été mises en place ont amené la Commission Européenne à demander à l'EMA une nouvelle réévaluation du rapport bénéfice-risque avec dans l'attente des conclusions de celles-ci la suspension pour l'Europe de l'AMM du médicament.

ANSM. Le médicament ESMYA (ulipristal) ne doit plus être utilisé dans l'attente des résultats de la réévaluation de son rapport bénéfice/risque. Point d'information 13/03/2020.

## **J- Rappel des précautions à prendre pour éviter les réactions d'hypersensibilité immédiate à l'injection de produits de contraste**

Ces précautions vis-à-vis d'un risque de réaction d'hypersensibilité immédiate pouvant engager le pronostic vital font l'objet d'un rappel par l'ANSM :

- toute injection de produit de contraste doit être motivée et son rapport bénéfice-risque évalué (avec recherche de réaction d'hypersensibilité immédiate (HSI) antérieure après une telle injection)
- les patients doivent être informés du risque
- la prémédication ne réduit pas ce risque
- les patients doivent être surveillés (pendant et dans les 30 minutes qui suivent l'injection).

Les patients à risque d'HSI allergique IgE dépendant sont ceux ayant présenté antérieurement un tel type de réaction au produit mais aussi à d'autres produits de contraste.

Ceux à risque d'HSI non allergique sont les patients asthmatiques (l'asthme doit être contrôlé avant l'injection).

Il y a un risque particulier de bronchospasme si le patient a présenté une crise d'asthme dans les 8 jours qui précèdent. Ce sont aussi les patients dits atopiques (allergie à des substances naturelles de l'environnement ou de l'alimentation) avec un risque de libération d'histamine. Ces réactions généralement peu sévères peuvent être prévenues par l'administration préalable d'un anti-H1.

Chez les patients ayant présenté une réaction d'HSI, il importe d'en préciser le mécanisme allergique ou non en réalisant un bilan allergologique. Si un mécanisme allergique est confirmé pour un produit, celui-ci devra être définitivement contre-indiqué. Le patient doit être bien informé des résultats de cette enquête : liste des produits contre-indiqués et celle de ceux qui pourront être utilisés (du fait d'une négativité des tests les concernant).

ANSM. Produits de contraste et réactions d'hypersensibilité immédiate : l'ANSM rappelle les précautions à prendre. Point d'information. 18/03/2020.

Société Française de Radiologie. CIRTACI. Fiches pratiques d'utilisation des produits de contraste. Mise à jour 14/02/2020.

## **II – ANALYSE DES EFFETS INDESIRABLES DES FLUOROPYRIMIDINES ANTÉRIEURS À L'INSTAURATION DE L'OBLIGATION DE RECHERCHE D'UN DÉFICIT EN DPP PRÉALABLEMENT À LA PRESCRIPTION**

Les fluoropyrimidines (5 fluoro-uracile administrée en IV et son pro-médicament utilisable par voie orale la capécitabine Xéloda®) peuvent être à l'origine d'effets indésirables sévères de grade 3 ou 4 (surtout hématologiques et digestifs). Leur fréquence (variable selon l'activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase DPD qui transforme le 5 FU en son métabolite inactif, le dihydro-5 FU) est mal connue dans la vie réelle. Il est estimé que 3 à 5 % des patients caucasiens sont porteurs d'un déficit majeur de la DPD dont 0,1 à 0,3 % de déficit complet. Ce déficit peut être recherché par génotypage ou phénotypage. En France, la recherche de ce déficit est obligatoire depuis fin avril 2019.

L'analyse a porté sur les dossiers de la cohorte SIRCADE correspondant au Registre du Cancer de la région Centre Val de Loire. Sur 12 000 patients chez qui une tumeur solide avait été diagnostiquée, 4 000 ont été tirés au sort. Sur les

1 024 ayant reçu une chimiothérapie, 513 ont reçu un traitement à base de fluoropyrimidine. Chez ceux-ci, une analyse des dossiers a été réalisée en ce qui concerne les effets indésirables pouvant être liés à ce type de chimiothérapie (selon une approche de pharmacovigilance).

Parmi ces patients (âge moyen 62,3 ans), 91,2 % ont reçu de la 5-FU en IV, 9,7 % de la capécitabine et 2,1 % les deux produits de façon séquentielle le plus souvent dès la 1<sup>ère</sup> cure. Il s'agissait dans plus de la moitié des cas de cancers digestifs (53,3 %), puis des cancers du sein (32,9 %) et de la tête et du cou (9,6 %). Ces cancers étaient sous une forme avancée dans près de 30 % des cas qui avaient reçu une fluoropyrimidine dès la 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> cure.

Sur ces 495 patients, 96 (19,3 %) ont présenté des effets indésirables graves, hématologiques dans plus de la moitié des cas (53,4 %) puis di-

gestifs (12,9 %) et neurologiques (6,9 %) imputables à l'administration de fluoropyrimidines. Un décès était enregistré (par neutropénie fébrile) ainsi que 6 mises en jeu de pronostic vital ou incapacités. Pas d'effet indésirable grave chez les deux patients chez qui avait été mis en évidence préalablement à l'instauration du traitement un déficit en DPD. Le nombre de patients ayant présenté au moins un effet indésirable grave étaient de 32,2 %.

Par extrapolation à partir de ces résultats, il est estimé que 76 200 patients reçoivent annuellement un traitement par fluoropyrimidine en France et que le taux attendu d'effets indésirables graves est de 24 500 patients pour les 6 premiers mois de traitement dont 14 700 au cours des deux premières cures. Il est espéré que la recherche, maintenant obligatoire, d'un déficit en DPD permettra de réduire très significativement ces chiffres.

Barin-Le Guellec et coll Toxicities with chemotherapy regimens containing a fluoropyrimidine. A real-life evaluation in France Eur J Cancer 2020,124 : 37-46

### III- AINS ET COMPLICATIONS INFECTIEUSES PULMONAIRES. RAPPEL DES DONNEES ACTUELLES

Les données actuellement disponibles suggèrent clairement que les AINS peuvent être associés à une aggravation des symptômes lors d'infections virales (ce qui est bien démontré pour la varicelle) ou d'infections bactériennes.

Même s'il n'existe aucune donnée concernant les infections à coronavirus COVID 19, il convient d'appliquer le principe de précaution auquel a fait référence le ministre de la Santé Olivier Véran, indiquant que la prise de médicaments anti-inflammatoires (AINS, corticoïdes) pourrait être un facteur d'aggravation et qu'il convient en cas de fièvre de privilégier le paracétamol.

Lors de la dernière **Journée Régionale de Pharmacovigilance** (oct. 2019 et VigipharmAmiens 2019), le Dr **Annie-Pierre Jonville (du CRPV de Tours)** avait présenté une conférence sur le rôle potentiel des AINS dans la survenue de formes compliquées de pneumopathies aiguës communautaires (PAC) le plus souvent à pneumocoques comme cela ressortait du suivi national sur ce sujet mené par les CRPV de Tours et de Marseille. Il était aussi rapporté un risque multiplié par 2,8 d'atteintes pleurales sous AINS dans une étude en service de Pédiatrie.

L'**ANSM** en fonction de ces données avait diffusé en avril 2019 un point d'information sur le risque de complications infectieuses graves sous AINS (voir VigipharmAmiens d'avril 2019 avec des **règles de bon usage** dont l'utilisation d'une dose minimale efficace pendant la durée la plus courte

possible avec arrêt dès la disparition des symptômes, pas de traitement de plus de 3 jours en cas de fièvre et 5j en cas de douleur...). Un nouveau point d'information en décembre 2019 précisait qu'en cas de douleur et/ou fièvre, notamment dans un contexte d'infection courante comme une angine ou une toux, l'utilisation du paracétamol devait être privilégiée.

Fin janvier 2020, le Dr **Damien Basille**, pneumologue du CHU d'Amiens présentait au **Congrès de Pneumologie de Langue Française** une conférence sur AINS et pneumopathies aiguës communautaires(2). Au cours de celles-ci, il rappelait le risque démontré dans plusieurs études de pleurésies infectieuses et d'abcès parenchymateux pulmonaires au cours d'une PAC. Il présentait ensuite les études qu'il a coordonné (rétrospectives sur bases de données et prospectives). Le risque de formes plus graves de PAC sous AINS est confirmé même en tenant compte d'un potentiel biais protopathique (administration de l'AINS s'expliquant par la sévérité de la PAC). Le risque est en effet démontré aussi bien pour les anciens utilisateurs d'AINS que pour les nouveaux utilisateurs.

Les données de la littérature suggèrent que la prise d'AINS pourrait induire la survenue de ces complications via deux mécanismes d'action :

- la prise d'AINS, en atténuant les signes d'alerte que sont la douleur et la fièvre, est à l'origine d'une mise en route retardée du traitement de la PAC.

- L'action des AINS sur la cyclooxygénase-2 induit initialement une diminution de la réponse inflammatoire à l'origine d'une diminution de la clairance bactérienne par les polynucléaires. Elle empêche secondairement la résolution de l'inflammation et contribue ainsi à aggraver ainsi les lésions parenchymateuses induites par cette dernière.

ANSM. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et complications infectieuses graves. Point d'information. 18 avril 2019.

ANSM. Bon usage du paracétamol et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : ces médicaments ne pourront plus être présentés en libre accès. Point d'information. 17 décembre 2019.

Basille D et al. AINS et pneumopathies communautaires. 24<sup>ème</sup> Congrès de Pneumologie de Langue Française. Janvier 2020.

Basille D et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs may worsen the course of community-acquired pneumonia. A cohort study Lung 2017 ; 195 : 201-8.

Basille D et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and clinical outcomes of community-acquired pneumonia. Am J Resp Crit Care Med 2018 ; 198 : 128-31.

#### IV- REFLETS DE LA LITTERATURE

##### **ADALIMUMAB (Humira®) Pneumopathie organisée**

Rapportée chez un patient âgé de 71 ans traité pour un psoriasis résistant traité par cet anti-TNF alpha depuis 5 semaines consultant pour une dyspnée d'effort apparue 3 semaines plus tôt associée à des sueurs nocturnes, des frissons. Pas d'effet d'un traitement par lévofloxacine. A l'examen, râles bronchiques bilatéraux. A l'exploration fonctionnelle, insuffisance respiratoire restrictive, diminution de la diffusion du CO. Au scanner, opacités multifocales bilatérales prédominant en périphérie. Hypercellularité au lavage bronchoalvéolaire. Diagnostic de pneumopathie organisée à l'histologie. Arrêt de l'adalimumab et corticothérapie. Amélioration rapide de la symptomatologie et réduction significative des opacités à un scanner de contrôle 1 mois plus tard.

*Aqsa A et al. Adalimumab induced interstitial lung disease.*

*Respiratory Medicine Case Reports. 2020;29:101012. DOI:10.1016/j.rmcr.2020.101012*

##### **ADALIMUMAB (Humira®) Psoriasis paradoxal**

Série de 3 patients (27, 40, 48 ans) qui ont développé une réaction paradoxale à titre de psoriasis lors d'un traitement par cet anti-TNF alpha pour une hidrosadénite suppurée (maladie de Verneuil). Après 2 ou 3 mois de traitement, apparition de pustules et de lésions érythémato-squameuses essentiellement au niveau des membres inférieurs. Confirmation histologique dans les 2 cas où une biopsie a été réalisée (avec augmentation en immunohistochimie de cellules positives CD 15, BCA 2, CD 117 et CD 68). Dans tous les cas, évolution favorable à l'arrêt de l'adalimumab.

*Fania L et al. Paradoxical psoriasis induced by TNF-α blockade shows immunological features typical of the early phase*

*of psoriasis development. J Pathol Clin Res. janv 2020;6(1):55-68. DOI:10.1002/cjp2.147*

##### **AMIODARONE (Cordarone®)**

##### **Syndrôme de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique**

Chez un patient âgé de 88 ans traité pour fibrillation auriculaire depuis 9 mois. Hospitalisé après chute dans les escaliers. Mise en évidence d'une hyponatrémie avec hypoosmolarité, trou anionique. Dans les urines, natriurèse et osmolarité augmentées. Pas de notion (hors l'amiodarone) de prise de médicament pouvant être suspectée d'être responsable d'hyponatrémie ni de notion de cancer, de pneumopathie, d'infection VIH. Arrêt de l'amiodarone et du métoprolol en raison d'une bradycardie, d'une hypotension artérielle et d'une baisse de l'hémoglobine. Transfusion et remplissage vasculaire. Remontée progressive de la natrémie

de 123 à 130 mEq/l en 4 jours. *Marcelino GP et al. Amiodarone-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: a case report and review of the literature. P and T. août 2019;44(7):417-423.*

### **ATEZOLIZUMAB (Tecentriq®)**

#### **Diabète insulino-dépendant aigu**

Chez un patient âgé de 66 ans traité pour carcinome pulmonaire à cellules squameuses et sous antidiabétiques oraux pour un diabète de type 2 depuis l'âge de 57 ans. Deux mois après instauration d'un traitement par atézolizumab (lequel montrait une efficacité vis à vis du carcinome), augmentation des taux d'hémoglobine glyquée. Mise en évidence d'auto-anticorps anti GAD (Glutamate Acide Décarboxylase) et anti-ilots de type 2 caractéristiques d'un diabète de type 1 auto-immun. Conséquences de l'effet inhibiteur des points de contrôle de l'immunité par ce type de médicaments. Leurs effets indésirables endocrinologiques sont surtout des thyroïdites, des hypophysites, des insuffisances surrénaliennes....

*Honoki H et al. Anti-programmed death ligand 1 therapy-induced type 1 diabetes presenting with multiple islet-related autoantibodies. J Diabetes Investig. janv 2020;11(1):253-254. DOI:10.1111/jdi.13099*

### **ATORVASTATINE (Tahor®...)**

#### **Atteinte hépatique**

Rapportée chez une patiente de 44 ans traitée par cette statine depuis 10 mois à la dose de 5 mg/j en raison de la mise en évidence dans un bilan biolo-

gique d'un taux élevé de LDL-cholestérol. Mise en évidence d'anomalies du bilan hépatique (alors que celui-ci était normal lors de contrôles antérieurs) avec augmentation marquée des phosphatases alcalines et des gamma-GT, les transaminases étant proportionnellement moins augmentées. Bilan immunologique objectivant la présence d'anticorps anti-mitochondries. Test de transformation lymphocytaire positif pour l'atorvastatine. Pas d'anomalie particulière de la biopsie hépatique. Après arrêt de l'atorvastatine et traitement par acide désoxycholique, retour à la normale des taux de phosphatases alcalines et de gamma-GT et 10 mois plus tard, les anticorps anti-mitochondries ne sont plus détectables.

*Kuniyoshi N et al. Detection of Anti-mitochondrial Antibodies Accompanied by Drug-induced Hepatic Injury due to Atorvastatin. Intern Med. 15 sept 2019;58(18):2663-2667. DOI:10.2169/internalmedicine.2708-19*

### **ATORVASTATINE (Tahor®,...)**

#### **Myopathie nécrosante auto-immune**

Patiente âgée de 65 ans hospitalisée pour faiblesse musculaire, dysphagie, difficultés à articuler, chutes et urines foncées. Instauration quelques mois plus tôt d'un traitement par atorvastatine (après AVC et cardiopathie ischémique). Cliniquement, faiblesse musculaire très importante. Biologiquement, taux très élevé de CPK, plus modérément excessif de transaminases. EMG activité spontanée anormale au niveau des muscles. Confirmation d'un diagnostic de myopathie nécrosante im-

muno-médiée par un dosage d'auto-anticorps anti-hydroxyméthylglutaryl coenzyme A réductase (HMGCR) (> 200 UI/ml) et par les données de la biopsie musculaire avec en particulier infiltrats macrophagiques. Traitement par corticothérapie et rituximab puis à distance par immunoglobulines i.v. Restauration seulement au bout de 2 ans d'une force musculaire normale et de la disparition totale de la dysphagie. Savoir reconnaître cet effet indésirable même s'il est très rare (estimé à 2 à 3 cas/100 000 patients traités) Un cas avec rosuvastatine dans ce VigipharmAmiens. *Freeman MW et al. Case 22-2019: A 65-Year-Old Woman with Weakness, Dark Urine, and Dysphagia. N Engl J Med. 18 juill 2019;381(3):275-283. DOI:10.1056/NEJMcp1900589*

### **CHLORHEXIDINE**

#### **Dermatite de contact allergique**

Série de 4 cas pédiatriques (enfants 28 mois - 7 ans) après utilisation de solution aqueuse de chlorhexidine sous la forme de lésions eczématiformes ou vésiculeuses rythmées par les applications de l'antiseptique. Tests épicutanés positifs à 2 et/ou 4 jours. Pas de réaction d'hypersensibilité immédiate au prick-test. Le premier cas de dermatite de contact a été rapporté en 2008. Le nombre de cas semble augmenter ce qui fait suspecter le rôle d'utilisations très précoces et répétées.

*Magdaleno-Tapiel J et al. Allergic contact dermatitis to chlorhexidine in pediatric patients. Pediatr Dermatol. juill 2019;36(4):540-541. DOI:10.1111/pde.13808*

## **CLOZAPINE (Léponex®)** **Myocardite**

Série de 3 cas chez des patients âgés de 20 à 26 ans qui ont développé une myocardite après introduction d'un traitement pour schizophrénie malgré le respect du protocole d'augmentation progressive des doses tel que recommandée. Symptomatologie variée en association à des signes de myocardite, ainsi que de nausées, vomissements, manifestations pseudogrippales, fébricule, avec élévation des taux de CRP et de troponine. Après arrêt de la clozapine, normalisation des anomalies échocardiographiques. Après 4 mois d'arrêt de la clozapine, celle-ci est reprise après bilan cardiologique et sous surveillance étroite avec respect de la progression des doses, réapparition des symptômes présentés précédemment. Evolution favorable après arrêt définitif de la clozapine.

Noël M-C et al. *Clozapine-Related Myocarditis and Re-challenge: A Case Series and Clinical Review. Journal of Clinical Psychopharmacology.* 2019;39(4):380-385.

DOI:10.1097/JCP.0000000000001062

## **COTRIMOXAZOLE (sulfaméthoxazole-triméthoprime, Bactrim®)** **Erythème pigmenté de la langue**

Rapporté chez une patiente âgée de 21 ans traitée pour des infections urinaires récidivantes. 24 heures après mise en route d'un traitement par cotrimoxazole, avec l'apparition au niveau de la langue d'un ulcère pseudo-membraneux avec zones adjacentes blanc-jaunâtres. Pas d'autre atteinte au niveau cutané ou muqueux. La patiente

signale alors avoir déjà présenté à deux occasions des lésions similaires au niveau de la même zone de sa langue lors de prises antérieures de cotrimoxazole sans efficacité d'un traitement antifongique. Biopsies amenant à conclure au diagnostic d'érythème pigmenté fixe. Dans les 3 semaines suivantes, amélioration puis disparition des lésions. Pas de lésions ultérieures de la langue chez cette patiente n'ayant plus repris de cotrimoxazole.

Gleeson P et al. *Fixed Drug Eruption of the Tongue Due to Trimethoprim-Sulfamethoxazole. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* janv 2020;8(1):328-329.e1.  
DOI:10.1016/j.jaip.2019.08.019

## **DENOSUMAB (Prolia®, Xgeva®)**

### **Glomérulonéphrite extramembraneuse**

Chez une patiente âgée de 67 ans traitée par cet anticorps anti-récepteur RANK des ostéoclastes pour son ostéoporose. Trois mois après la 1ère injection, apparition d'une protéinurie (2,8 g/g de créatinine). Hypoalbuminémie, taux très élevés d'anticorps antinucléaires. A la biopsie rénale, mise en évidence en immunofluorescence de dépôts d'IgG et de C3 au niveau de la membrane basale des glomérules. En microscopie électronique, dépôts granuleux au niveau membraneux et sous épithélial de la membrane basale glomérulaire. Interruption du traitement. Evolution lentement favorable et 2,5 ans plus tard, excrétion urinaire de protéines dans les limites de la normale.

Kimoto M et al. *A case of denosumab-associated membranous nephropathy in a patient with*

*rheumatoid arthritis. CEN Case Rep.* févr 2020;9(1):1-5.  
DOI:10.1007/s13730-019-00414-3

## **HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquénil®)**

### **Atteinte rétinienne**

Décrite chez 12 patients dans une série évaluée rétrospectivement de 64 patients. Diagnostic confirmé par électrorétinographie multifocale et tomographie par cohérence optique. Dans tous les cas, la rétinopathie est associée à des traitements de plus de 5 ans (400 mg/j).

Browning DJ et al. *The 2016 American Academy of Ophthalmology Hydroxychloroquine Dosing Guidelines For Short, Obese Patients. Ophthalmology Retina.* oct 2019;3(10):809-813.

DOI:10.1016/j.oret.2019.05.005

## **LENALIDOMIDE (Revlimid®)**

### **Purpura thrombotique thrombocytmique**

Série de 3 cas (2 femmes, 1 homme, 69-71 ans) dans le cadre du traitement par cet immunomodulateur dérivé du thalidomide (pour myélome multiple ou anémie réfractaire). Délai de survenue 3 à 17 mois. Symptômes révélateurs variés : troubles neurologiques, fièvre, douleurs abdominales, diarrhée, dégradation de la fonction rénale... amenant à découvrir une thrombopénie (3000 - 9000/mm<sup>3</sup>). Schizocytose dans 2 cas. Activité ADAMTS 13 indétectable et mise en évidence d'anticorps anti-ADAMTS 13. Arrêt du lenalidomide et réalisation d'échanges plasmatiques sous corticothérapie. Evolution favorable des signes cliniques, de la numération plaquettaire et

réapparition d'une activité  
**ADAMTS** 13.  
*Elessa D et al. Development of thrombotic thrombocytopenic purpura during lenalidomide therapy: three new cases and review of literature. Br J Haematol. janv 2020;188(2):338-340. DOI:10.1111/bjh.16333*

### **LIRAGLUTIDE (Victoza®)** **Pustulose exanthématique**

De type photodistribué rapportée chez une patiente d'une quarantaine d'années. Dans les deux jours suivant l'instauration de ce traitement pour son diabète, laquelle avait été précédée quelques jours d'une exposition solaire significative, la patiente présente une éruption cutanée faite de nombreuses macules érythémateuses associées à des pustules non folliculaires sur la surface du thorax. Au niveau des membres, nombreuses pustules confluent en plaques avec desquamation superficielle. Histologiquement, accumulation intra-épidermiques de polynucléaires neutrophiles et infiltrats lymphoplasmocytaires périvasculaires avec de nombreux éosinophiles. Arrêt du liraglutide. En quelques semaines, évolution favorable des lésions (avec application de corticoïdes locaux). Hyperpigmentation cutanée des sites où s'est produite l'éruption.  
*Cogen AL et al. Acute Photodistributed Exanthematous Pustulosis Associated With Liraglutide Treatment. JAMA Dermatol. 1 oct 2019;155(10):1198-1200. DOI:10.1001/jamadermatol.2019.1893*

### **METRONIDAZOLE (Flagyl®, ...)**

#### **Encéphalopathie**

Rapportée chez un patient dia-

bétique âgé de 39 ans traité pour une infection du pied à germes anaréobies. Après 4 semaines de traitement (en association à de la ceftriaxone), apparition d'une dysarthrie, de sensations vertigineuses, de difficultés à la marche. Mise en évidence à l'IRM, atteinte cérébelleuse bilatérale, lésions cytotoxiques du corps calleux. Le traitement par métronidazole est alors interrompu et dans les 3 jours, il est noté une évolution favorable de l'ataxie et 10 jours plus tard, IRM de contrôle mettant en évidence une amélioration nette des lésions du corps calleux. Rôle d'une dose cumulée importante ?  
*Matsuo T et al. Metronidazole-induced encephalopathy and cytotoxic lesion of the corpus callosum in a patient with diabetic foot infection. International Journal of Infectious Diseases. déc 2019;89:112-115. DOI:10.1016/j.ijid.2019.09.025*

### **MICONAZOLE (Daktarin®)**

**Interaction médicamenteuse**  
Série de 4 cas d'interaction entre miconazole gel oral pour le traitement d'une mycose buccale et la warfarine, AVK que les patients prenaient au long cours. Elevations de l'INR (dans tous les cas > 10) et hémorragies digestives dans un cas hématurie macroscopique dans un autre cas. Pour rappel (s'il en est besoin), l'association miconazole (sous toutes ses formes et voies d'administration) est une association médicamenteuse CONTRE-INDIQUÉE avec les AVK.

*Buck DJ. Miconazole oral gel and warfarin interaction. Pharmaceutical Journal. 5 mai 2012;288(7704).*

### **NIVOLUMAB (Opdivo®)** **Pemphigoïde membranaire**

### **muqueuse**

Chez une patiente d'une soixantaine d'années traitée par cet anti-PD1 pour mélanome métastatique (cure de 180 mg i.v. toutes les 4 semaines). Après 2 mois de traitement, apparition d'une stomatite avec développement progressif de lésions ulcéreuses des gencives sans atteinte du palais, des muqueuses buccales, labiales. Evolution vers la desquamation des lésions avec formation de pseudomembranes, d'érosions et d'ulcères buccaux. A l'histologie, d'un espace sous-épidermique avec infiltrat inflammatoire composé de plasmocytes et de lymphocytes. Dépôts d'IgA et d'IgG au niveau de la membrane basale de l'épithélium. Mise en évidence d'anticorps circulants de type pemphigoïde bulleuse. Poursuite du traitement (efficace sur le plan carcinologique) associé à une corticothérapie locale permettant aux lésions muqueuses de ne pas s'aggraver.  
*Sibaud V et al. Nivolumab-related mucous membrane pemphigoid. European Journal of Cancer. nov 2019;121:172-176. DOI:10.1016/j.ejca.2019.08.030*

### **ONDANSETRON (Zophren®, ...)**

**Torsades de pointes**  
Rapportées chez une patiente âgée de 60 ans ayant des antécédents de bradycardie sinusale et de bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré. Prise d'un comprimé de 4 mg d'ondansétron en raison de nausées. Evolution rapidement favorable de celles-ci. Deux heures plus tard épisodes de tachycardie ventriculaire. Mise en évidence de passages en torsades de pointes. En 2013, l'ANSM avait diffusé une

alerte sur le risque de torsades de pointes sous ondansétron i.v. dans le cadre de son utilisation pour le traitement et la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie (du fait d'un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT). Ici, survenue après une seule prise orale mais sur un terrain à risque.

*Patel E et al. Ondansetron induced torsades de pointes. Clin Case Rep. août 2019;7(8):1557-1558. DOI:10.1002/ccr3.2251*

### **PANTOPRAZOLE (Eupantol®, Inipomp®, ...) Pancréatite aiguë**

Cas rapporté chez un patient âgé de 65 ans traité pour un reflux gastro-oesophagien. Hospitalisé pour inconfort et douleurs épigastriques s'aggravant depuis une semaine alors qu'il recevait un traitement par cet IPP depuis environ 1 mois. Dix ans plus tôt, il avait présenté une symptomatologie similaire déjà sous pantoprazole dont il avait alors arrêté la prise. Biologiquement, hyperlipasémie (1800 UI/l) et hyperamylasémie. Images caractéristiques de pancréatite au scanner abdominal. Evolution favorable. Pas de réapparition de manifestations évocatrices de pancréatite avec l'arrêt du pantoprazole.

*Murtaza G et al. Recurrent Pantoprazole-Associated Pancreatitis: American Journal of Therapeutics. 2018;25(4):e492-e493. DOI:10.1097/MJT.0000000000000567*

### **PEMBROLIZUMAB (Keytruda®)**

#### **Pemphigoïde bulleuse**

Cas rapporté chez un patient âgé de 60 ans traité par pembro-

lizumab pour un adénocarcinome pulmonaire (200 mg toutes les 3 semaines). Après la 6ème cure, apparition de phlyctènes au niveau d'érosions cutanées au niveau du dos, des mains et des jambes. Evolution favorable et corticothérapie à fortes doses. Réapparition des symptômes lors de la reprise avec réduction des doses obligeant à la poursuite d'une corticothérapie. Pas plus d'une douzaine de cas rapportés (cutanés ou muqueux) avec les anti-PD1. *Hara K et al. Bullous Pemphigoid in a Patient Treated with Pembrolizumab. Intern Med. 1 janv 2020;59(1):139-140. DOI:10.2169/internalmedicine.3264-19*

### **PIPERACILLINE/TAZOBACTAM (Tazocilline®)**

**Neutropénie, thrombopénie**  
Rapportées chez une patiente âgée de 71 ans, ayant un diabète mal équilibré, traitée pour infection gangréneuse du pied. Mise en route d'une antibiothérapie par pipéracilline/tazobactam i.v. 2,25 g toutes les 6 h. Nécessité de la réalisation rapide d'une amputation. Poursuite de l'antibiothérapie. Initialement, hyperleucocytose et taux normal de plaquettes. Au 13ème jour du traitement antibiotique, baisse des leucocytes et des plaquettes s'aggravant rapidement, le lendemain 1330 GB/mm<sup>3</sup> dont 190 PN, plaquettes à 5000/mm<sup>3</sup>. Le traitement pipéracilline/tazobactam est alors interrompu. Transfusion plaquettaire et corticothérapie permettant la réascension des GB (3960/mm<sup>3</sup>) et des plaquettes (81000/mm<sup>3</sup>) dès le lendemain. Normalisation ensuite.

*Chen C-C et al. Piperacillin-tazobactam induced bicytopenia in low cumulative treatment*

*doses. BMJ Case Rep. déc 2019;12(12):e232944. DOI:10.1136/bcr-2019-232944*

### **ROSUVASTATINE (Crestor®, ...)**

#### **Myopathie nécrosante auto-immune**

Cas rapporté chez une patiente diabétique âgée de 61 ans traitée depuis 8 mois par rosuvastatine chez qui sont apparues des sensations de faiblesse musculaire proximale puis des myalgies ainsi qu'une éruption maculo-papuleuse et une augmentation des CPK. Au niveau cutané, dermite papillaire avec infiltrat lymphocytaire et neutrophile. A l'EMG, syndrome myogénique. Biopsie musculaire: plages de nécrose des fibres musculaires. Dépôts d'antigène leucocytaire immun de classe I. Recherche positive d'anticorps anti-HMGCR (hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase). Traitement alors institué par corticothérapie, méthotrexate et immunoglobulines i.v. Au bout de 8 semaines, amélioration des symptômes cutanés et musculaires. Dans les suites pas de révélation de pathologie néoplasique ou auto-immune. Complication très rare qui a fait l'objet d'information de l'ANSM en 2015 et de l'ajout de cet effet indésirable dans le RCP des statines.

*Merlant M et al. Myopathie nécrosante auto-immune à anticorps anti-HMGCR induite par les statines et révélée par un tableau évocateur de dermatomyosite. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. sept 2019;146(8-9):550-556. DOI:10.1016/j.annder.2018.12.010*

## **THIAMAZOLE (Thyrozol®)**

### **Vascularite leucocytoclasique**

Cas rapporté chez une patiente de 41 ans recevant cet antithyroïdien pour une maladie de Basedow, traitement qu'elle avait déjà reçu quelques années auparavant et qu'elle avait dû reprendre en raison de la réapparition de signes de thyrotoxicose avec élévation marquée des taux circulants de FT3 et FT4. Trois mois plus tard, apparition de petites papuleuses prurigineuses au niveau des membres inférieurs. Bilan biologique sans particularité dont sérologies virales. Diagnostic de vascularite leucocytoclasique posé sur des données histologiques et d'immunofluorescence. Evolution favorable. Traitement de l'hyperthyroïdie par iode radioactif.

*Tawanwongsri W et al. Methimazole-Induced Leukocytoclastic Vasculitis: A Case Report. Case Rep Dermatol. 1 nov 2019;11(3):303–309.*

*DOI:10.1159/000503990*