



## VOS CAS

### AVK : PENSEZ AU REIN !

Vous nous avez appelés pour un patient de 49 ans, porteur d'une mutation du facteur V, traité par **Previscan (fluindione)** en raison d'une thrombose veineuse poplitée gauche, qui à J9 présente un **syndrome polyuro-polydipsique** et une **altération de la fonction rénale**.

Le patient est fébrile et présente une hyperéosinophilie. Il n'y a pas d'obstacle ni de dilatation des voies pyélocalicielles.

En retraçant l'histoire du patient, nous apprenons que 10 ans auparavant, il avait, à 1 mois de l'introduction de Previscan pour une embolie pulmonaire, présenté une **néphrite interstitielle**.

#### À NOTER !

délai de survenue du second épisode de la néphrite plus court

L'antécédent similaire renforce l'imputabilité  
du Previscan dans la survenue de cette  
atteinte rénale interstitielle

**La fluindione peut être à l'origine de néphropathies interstitielles immuno-allergiques.**

Les **signes rénaux** : élévation rapide de la créatininémie, protéinurie faible ( $< 1$  g/L), hématurie inconstante, éosinophilurie rare, biopsie rénale : infiltrat interstitiel riche en éosinophiles peuvent s'accompagner de **signes extra-rénaux** : prurit, éruption cutanée, rash, arthralgies, cytolyse hépatique, éosinophilie.

**Pas de corrélation avec la dose**  
**Délai de survenue : 2 à 6 semaines plus court en cas de réintroduction**  
**Risque d'évolution vers IRC (fibrose interstitielle et atrophie tubulaire)**

Cette entité est à distinguer des **néphropathies lors de surdosages en AVK** qui ont fait l'objet récemment de publications.

La biopsie rénale lors de cette atteinte montre des **lésions tubulaires aiguës**, des **érythrocytes dans les espaces de Bowman** et de nombreux cylindres d'**hématies obstruant les tubules**.

## HÉPATITE AUTO-IMMUNE ET NITROFURANTOÏNE : UNE ÉTIOLOGIE À ÉVOQUER

La revue de médecine interne rapporte le cas d'une patiente ayant présenté une hépatite auto-immune (HAI) induite par la nitrofurantoïne

Une patiente de 86 ans, nécessitant une antibioprofylaxie continue alternée, en raison d'infections urinaires récidivantes depuis 20 ans, est traitée par **nitrofurantoïne** à la posologie de 2 comprimés de 50mg 3 fois par semaine en alternance avec du fosfomycine-trométamol.

**3 mois** après le changement d'antibiothérapie, la patiente présente **nausées, vomissements** et une **anorexie** associés à des **selles décolorées** et des **urines foncées**. Arrêt des traitements.

○ Biopsie hépatique : hépatite avec activité sévère, ponts nécrotiques, infiltrat lymphocytaire et plasmocytaire évocateur d'une HAI.

- Anticorps antinucléaires à un titre de 1/640
- Anticorps anti-muscle lisse positifs (1/80)
- Gammaglobuline à 28 g/L

### Score d'HAI certain !

Traitement par prednisone et azathioprine : amélioration rapide des paramètres biologiques hépatiques.

Cytolyse hépatique : ASAT à 1148 UI/L (24N), ALAT à 849UI/L (16N), TP à 54%  
Échographie hépatique normale  
Sérologies virales négatives ainsi que les PCR pour le CMV et l'EBV

**À NOTER** : la patiente a présenté il y a plusieurs années une hépatite lors d'un traitement par nitrofurantoïne

Critères diagnostiques simplifiés d'HAI, d'après Hennes et Al. - 2010

Variable	Valeur	Points
AAN ou AML	> 1/40	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 point par autoanticorps répondant au critère</li> <li>• les points doivent être additionnés, maximum 2 points</li> </ul>
AAN ou AML	> 1/80	
LKM	> 1/40	
SLA	positif	
IgG	> limite supérieure	1
	> 1,1 x limite supérieure	2
histologie hépatique	compatible avec une HAI	1
	typique d'une HAI	2
absence d'hépatite virale	oui	2

La Base nationale de pharmacovigilance recense 4 cas d'HAI dans lesquels la nitrofurantoïne est seule suspecte. Les délais sont longs de 3 mois à 2 ans.

En raison de l'utilisation de la nitrofurantoïne pour des durées supérieures à celles autorisées et du risque potentiel d'hépatotoxicité et de pneumotoxicité, l'ANSM a rappelé que **la durée de traitement est de 5 à 7 jours**.

> 6 : HAI probable ; > 7 : HAI certaine

## TYSABRI (NATALIZUMAB) ET RISQUE DE LEMP

Tysabri (natalizumab) est **indiqué en monothérapie dans le traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente**.

L'utilisation de Tysabri est associée à un **risque accru de survenue de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)**, infection opportuniste causée par le virus de John Cunningham (virus JC).

Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) souhaite néanmoins disposer d'un mois supplémentaire pour compléter les informations dont il dispose, et ce afin de finaliser les documents de minimisation des risques, notamment en ce qui concerne la surveillance biologique ou radiographique des patients traités.

**La durée du traitement par TYSABRI est un facteur de risque, particulièrement au-delà de 2 ans.**

[En savoir plus ...](#)

*Voir le point sur la LEMP page suivante*

## GILENYA , RISQUE D'IMMUNOSUPPRESSION ET CONSÉQUENCES

Gilenya (fingolimod) est **indiqué en monothérapie dans le traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente**.

L'Agence Européenne du Médicament et l'ANSM souhaitent informer de certains risques liés à l'utilisation du Gilenya.

Des cas de **CARCINOME BASOCELLULAIRE** rapportés

*Sont recommandés :*

- une **surveillance des lésions cutanées**, si lésions suspectes, orientation vers dermatologue
- un **examen dermatologique avant l'initiation du traitement, dans l'année** qui suit, puis **au minimum 1 fois par an**

Des cas de **LYMPHOMES** rapportés

### NUMÉRATION DE FORMULE SANGUINE

- **Avant l'initiation du traitement : NFS < 6 mois** (ou après l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur) pour s'assurer de la résolution d'une éventuelle cytopénie
- **Contrôle de la NFS régulier**

Des cas de **LEMP** rapportés

*Voir le point sur la LEMP page suivante*

Des cas d'**INFECTIONS OPPORTUNISTES** rapportés

*Notamment virales (herpès simplex, virus varicelle-zona), fongiques (méningites à cryptocoques) ou bactériennes (mycobactéries atypiques)*

- **Instauration différée** du traitement chez les patients présentant une infection active sévère, jusqu'à résolution de l'infection
- **Interruption du traitement si infection sévère** au cours du traitement. Réintroduction selon bénéfice/risque

[En savoir plus ...](#)

# PETIT POINT SUR LA LEMP

La LEMP est une **infection cérébrale rare et grave causée par le virus JC**, virus fréquemment retrouvé dans la population générale mais ne provoquant une LEMP qu'en cas d'affaiblissement du système immunitaire. En tant que maladie démyélinisante, les symptômes de la LEMP sont similaires à ceux de la sclérose en plaques.

## FACTEURS DE RISQUE

- présence d'anticorps contre le virus JC (pouvant indiquer que le virus est présent dans l'organisme),
- antécédent de traitement immunosuppresseur avant un traitement

Un test de détection des anticorps anti-JCV négatif (en présence de taux normaux de lymphocytes) n'exclut pas la possibilité d'une infection ultérieure par le JCV

## CLINIQUE

**Hémi déficit** sensitif > moteur ; membres supérieurs > inférieurs  
**Troubles cognitifs**  
**Troubles visuels** (amaurose, hémianopsie)  
**Syndrome cérébelleux**

## LÉSIONS TYPIQUES À L'IRM

- Lésions en plage de la substance blanche en hypersignal T<sub>2</sub>, franc hyposignal T<sub>1</sub>, bilatérales et asymétriques
- Topographie sous corticale avec atteinte des fibres en U
- Prépondérance en sus-tentorielle et en pariéto-occipitale
- Classiquement absence d'effet de masse ou de rehaussement après injection

## EN PRATIQUE

- Avant l'initiation du traitement **hémogramme** avec numération des lymphocytes et **IRM de référence de moins de 3 mois**
- En cours de traitement **hémogramme avec numération des lymphocytes tous les 3 mois. Arrêt du traitement préconisé si lymphopénie profonde et prolongée (< 0,5 G/L pendant plus de 6 mois) et surveillance** jusqu'au retour à la normale.
- Si poursuite du traitement malgré lymphopénie profonde et prolongée : **surveillance étroite clinique, hémogramme et IRM**
- **Arrêt du traitement en cas de suspicion de LEMP**

## TRUVADA : PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION DU VIH

L'ANSM a établi une Recommandation temporaire d'utilisation (RTU), effective depuis le début du mois de janvier, pour le **Truvada** dans la **prophylaxie pré-exposition au VIH**.

Cette RTU s'intègre dans une stratégie de prévention diversifiée de la transmission du VIH par voie sexuelle chez les personnes âgées de 18 ans ou plus à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle. L'ANSM rappelle à cet égard, l'usage du préservatif protégeant non seulement du VIH mais également des autres infections sexuellement transmissibles.

Le Truvada est une association à dose fixe de deux inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH, l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil fumarate.

La prescription du Truvada dans le cadre de cette RTU est à ce stade réservée aux médecins hospitaliers expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.



[Protocole de suivi de la RTU Truvada](#)

**Comme pour tout traitement, quelque soit l'indication, le CRPV recueille vos questions et signalements d'effets indésirables, notamment d'éventuels cas de séroconversion.**

## VIEKIRAX : ATTENTION AUX DÉCOMPENSATIONS HÉPATIQUES

Viekirax (ombitasvir, paritaprévir, ritonavir) et l'Exviera (dasabuvir) sont indiqués dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte.

**Des cas de décompensations hépatiques parfois graves avec nécessité de transplantation voire décès ont été rapportés.**

La plupart de ces cas concernent des patients présentant des signes de cirrhose avancée avant l'initiation du traitement.

### EN CONSÉQUENCE

Viekirax, avec ou sans Exviera, n'est **pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée** et reste **contre-indiquée chez les insuffisants hépatiques sévères**.

### EN PRATIQUE

Recherche de symptômes cliniques de décompensation hépatique et bilan hépatique (avec le taux de bilirubine directe) à l'initiation, au cours des 4 premières semaines de traitement et lorsque cliniquement indiqué.

**Arrêt du traitement en cas de décompensation hépatique**

# POUR LES PROFESSIONNELS SOUHAITANT RECEVOIR LES INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE

Vous pouvez vous inscrire à la liste de diffusion électronique des informations de pharmacovigilance grâce au formulaire disponible sur le [site internet du CRPV de Haute-Normandie](#) ou [directement en cliquant sur ce lien](#).

N'hésitez pas à nous adresser vos coordonnées et votre adresse mail. Celles-ci resteront confidentielles et modifiables à tout moment.



*N'hésitez pas à nous faire part de vos suggestions  
pour les prochains numéros*

*Comment poser une question ou déclarer un effet indésirable ?*



Sur papier libre, via le [formulaire Cerfa\\*](#) ou en adressant une copie de compte-rendu d'hospitalisation/consultation aux adresses ci-dessous.

Vous pouvez également nous appeler ou nous rendre visite !



## Centre Régional de Pharmacovigilance de Haute-Normandie

Institut de Biologie Clinique 2ème étage  
Hôpital Charles Nicolle  
1 rue de Germont  
76031 Rouen Cedex

Téléphone : 02 32 88 90 79

Fax : 02 32 88 90 49

Mel : [pharmacovigilance@chu-rouen.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-rouen.fr)

Site : [www3.chu-rouen.fr/Internet/services/pharmacovigilance/](http://www3.chu-rouen.fr/Internet/services/pharmacovigilance/)