



VOS CAS

BIOTHÉRAPIE ET ... FIBROSE RÉTROPÉRITONÉALE

Vous nous avez contacté pour un homme de 50 ans, traité depuis 7 ans par etanercept (ENBREL®) et methotrexate pour une polyarthrite rhumatoïde (PR). Depuis 2 mois, ce patient présente des **douleurs pelviennes puis lombaires droites d'intensité progressive** associées à une constipation. Le bilan biologique retrouve un **syndrome inflammatoire** modéré. Un scanner abdominopelvien retrouve une urétérohydronéphrose bilatérale sur obstacle en faveur d'une **formation tissulaire rétropéritonéale**. La biopsie de cette formation retrouve un tissu fibreux et rétractile inflammatoire, en faveur d'une fibrose rétropéritonéale (FRP), sans cellule maligne. L'etanercept est arrêté et un scanner de contrôle réalisé 3 mois plus tard montre une régression de la FRP.

La FRP est une maladie rare qui apparaît souvent de **manière insidieuse**, à travers des **douleurs abdomino-pelviennes** et des troubles digestifs. Un syndrome inflammatoire biologique est retrouvé dans 70% des cas. Le **scanner abdomino-pelvien** est l'examen radiologique de référence (+/- IRM pour une analyse plus fine de l'étendue de la maladie).

L'analyse **anatomopathologique** du tissu rétropéritonéal retrouve un tissu fibreux et inflammatoire engainant les éléments rétropéritonéaux (vaisseaux, uretères...).

Dans 70 à 80% des cas, la FRP est primitive, mais des formes secondaires sont identifiées : néoplasique, infectieuse (tuberculose), iatrogène (radiothérapie, ergotamine, méthylsergide...), association à une maladie de système.

Meier P, Gilibert C, Burnier M, Blanc E. [Retropitoneal fibrosis, an unrecognized inflammatory disease. Clinical observations and review of the literature.](#) Nephrologie. 2003;24(4):173-80.

Dans la littérature figurent 2 cas de FRP chez des patients traités depuis 4 et 7 ans par etanercept pour une PR. Cette biothérapie était arrêtée dans les 2 cas, avec une amélioration des lésions scannographiques à 1 an dans l'un des cas, et une stabilisation de ces lésions à 3 mois dans l'autre.

Couderc M, Mathieu S, Dubost JJ, Soubrier M. [Retropitoneal fibrosis during etanercept therapy for rheumatoid arthritis.](#) J Rheumatol. 2013 Nov;40(11):1931-3. doi: 10.3899/jrheum.130324.

Il convient donc d'être prudent en cas d'apparition de ce tableau chez un patient traité par biothérapie.

Cependant, 1 cas de FRP idiopathique améliorée par infliximab est rapporté dans la littérature. Cela pourrait s'expliquer par des mécanismes d'action différents entre les biothérapies ou par un effet paradoxal des anti-TNF alpha (comme dans le psoriasis par exemple).

Catanoso MG, Spaggiari L, Magnani L, Pipitone N, Versari A, Boiardi L, Pazzola G, Pattacini P, Salvarani C. [Efficacy of infliximab in a patient with refractory idiopathic retropitoneal fibrosis.](#) Clin Exp Rheumatol. 2012 Sep-Oct;30(5):776-8. Epub 2012 Oct 17.

INTERACTION

Un patient, traité habituellement par **Quétiapine**, Zolpidem et Enalapril, se présente dans son officine avec une ordonnance de **Clarithromycine 500mg, 1 comprimé matin et soir**, pour une durée de 5 jours pour une angine.

Le pharmacien s'interroge sur cette prescription ... et nous appelle !

Effectivement, il a raison et il ne faut pas délivrer l'antibiotique !

Le mécanisme de cette interaction Quétiapine-Clarithromycine est une inhibition enzymatique du métabolisme hépatique de la quétiapine (métabolisée par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450) par la Clarithromycine (inhibiteur puissant du CYP 3A4 du cytochrome P450). Cela peut entraîner une augmentation importante des concentrations de quétiapine, et risque de surdosage

Changement d'antibiotique

- Attention devant tout signe d'infection lors d'un traitement par quétiapine en raison du risque de neutropénie : **surveillance NFS**

AGRANULOCYTOSE ET NÉOMERCAZOLE, UN EFFET BIEN CONNU

Vous nous avez appelés pour une patiente de 35 ans, atteinte d'une maladie de Basedow, qui présente, 2 mois après introduction de Néomercazole, une asthénie, avec fièvre, angine et une mucite. Les examens biologiques montre une agranulocytose avec des polynucléaires neutrophiles à 0.01 G/L.

Le Néomercazole est alors arrêté et en moins de 10 jours les polynucléaires neutrophiles se normalisent.

Toute neutropénie aiguë, profonde et isolée chez un patient traité par des antithyroïdiens de synthèse (ATS) est une agranulocytose médicamenteuse jusqu'à la preuve du contraire.

PENSEZ-Y !

**MIEUX VAUT
PRÉVENIR
QUE GUÉRIR**

À RETENIR

Délai de survenue généralement inférieur à 3 mois.

Délai de récupération en 8 à 10 jours après l'arrêt des ATS.

NFS avant le début de traitement et de façon hebdomadaire pendant les 6 premières semaines de traitement

NFS en cas de fièvre, angine abcès, pneumopathie ou tout autre signe d'infection



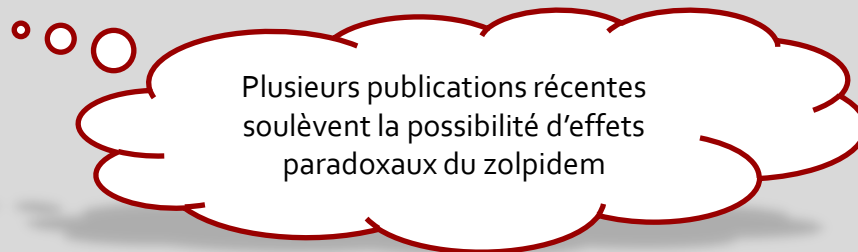
LES CAS D'AILLEURS



Nous vous parlons toujours d'effets indésirables, une fois n'est pas coutume,

un CRPV a rapporté le cas d'un homme de 57 ans présentant une cécité quasi-complète s'améliorant après la prise de Stilnox.

Le patient présente une hémianopsie latérale gauche complète et permanente ainsi qu'un trouble de la vision centrale touchant l'hémichamp droit dans les suites d'un AVC au décours d'une discectomie. Six ans plus tard, 30 minutes après prise de Stilnox, récupération d'une vision de qualité dans l'hémichamp droit, durant plus de 3h (persiste uniquement l'HLLH gauche). Prise d'un comprimé le lendemain, avec le même effet.



Un article paru en 2011 rapporte le cas de deux patients cérébrolésés présentant une apathie sévère et chez qui l'administration de Zolpidem, administré en double insu versus placebo, a permis la levée de **l'apragmatisme** et la **prise d'initiatives** avec une **amélioration de la participation** aux activités de la vie quotidienne et de **l'interaction** avec l'entourage. Les fonctions cognitives n'ont pas été modifiées.

Traitement de l'apathie par Zolpidem (Stilnox®) : deux études de cas en double insu versus placebo

Un article paru en 2015 émet l'hypothèse d'un effet bénéfique du zolpidem à de fortes posologies chez des patients en état végétatif.

Transient awakening from vegetative state: Is high-dose zolpidem more effective?

Il semble que ces effets paradoxaux soient transitoires et il n'y a pas à ce jour, il n'y a pas d'AMM dans cette indication.

APRÈS LES NÉPHROPATHIES LE MOIS DERNIER ... LES AGRANULOCYTOSES AU PREVISCAN !

La revue de médecine interne a publié une suspicion d'agranulocytose au Previscan pour laquelle le CRPV de Rouen a été appelé.

Il s'agit d'une patiente de 77 ans consultant pour un syndrome fébrile associé à des brûlures mictionnelles. L'examen clinique ne retrouve pas d'argument clinique pour une infection urinaire haute. Les examens biologiques mettent en évidence une agranulocytose (PNN à 0.02 G/L) associé à une anémie (11.5 g/dL) sans thrombopénie (350G/L).

Le myélogramme est en faveur d'une origine médicamenteuse.

Arrêt du Previscan et de la Digoxine, reprise à distance de la Digoxine, sans récurrence.

[Voir l'article](#)

1 mois plus tôt, devant une arythmie cardiaque par fibrillation atriale, un traitement par Previscan et Digoxine a été débuté.

L'agranulocytose survient généralement dans les 3 à 6 semaines après l'introduction du Previscan, plus précocément en cas de réintroduction. Le mécanisme est immuno-allergique

ASYSTOLIE ET MÉTOCLOPRAMIDE

[Asystolic cardiac arrest : an unusual reaction following iv metoclopramide](#) rapportait en 2003 le cas d'une patiente de 66 ans, diabétique, sans antécédent cardiaque, ayant bénéficié d'une mastectomie partielle sous anesthésie générale, qui a été traitée en post-opératoire par 10 mg de métopramide IV à 2 reprises pour des nausées. La patiente a présenté une asystolie après chacune des administrations de métopramide IV : la 1^{ère} d'une durée de 10 secondes sans perte de conscience et la seconde d'une durée de moins d'une minute ayant nécessité un massage cardiaque externe et l'administration de 0.8 mg d'Atropine IV.

Une neuropathie dysautonomique diabétique ne peut être exclue chez cette patiente ; néanmoins, depuis, une réévaluation du bénéfice/risque des spécialités à base de métopramide a été réalisée, conduisant l'ANSM à souligner le risque d'effets cardiovasculaires sévères.

En effet, ces effets, bien que très rares, surviennent particulièrement lorsque le métopramide est utilisé par voie intraveineuse. Une mention particulière a été apportée au RCP de ces spécialités : « *une attention particulière devra être portée aux patients à risque incluant : les personnes âgées, les patients avec des troubles de la conduction cardiaque (incluant un allongement de l'intervalle QT), un déséquilibre électrolytique non corrigé, une bradycardie, et ceux prenant d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT* »



Les injections intraveineuses doivent être administrées sous forme de bolus d'au moins 3 minutes pour diminuer le risque cardiovasculaire.

MÉNINGIOME ET CYPROTÉRONE

Une étude publiée récemment rapporte une régression des méningiomes chez des patientes traitées par cyprotérone lors de l'arrêt de ce traitement ainsi qu'un lien de causalité entre la prise de ce traitement et la survenue de méningiomes.

Le RCP des spécialités contenant de l'acétate de cyprotérone à visée anti-androgénique mentionne la contre-indication de l'utilisation du traitement chez des patientes ayant un antécédent ou un méningiome évolutif.

Nous vous en parlons en mars dernier, le rôle des facteurs hormonaux dans la croissance des méningiomes a été évoqué devant une incidence plus élevée de ces tumeurs chez la femme, leurs évolutions influencées par le cycle génital et la grossesse. De plus, des récepteurs à la progestérone ont été retrouvés quasi-constamment dans les méningiomes (représentant 30% des tumeurs cérébrales).

De façon plus générale, malgré le niveau de preuve réputé insuffisant, la Société Française d'Endocrinologie **contre-indique, par précaution, la contraception hormonale chez les patientes souffrant de méningiomes.**

De même, certains auteurs précisent même de ne les envisager, chez les femmes opérées de ce type de tumeurs cérébrales, que si le dosage des récepteurs tumoraux à la progestérone et aux oestrogènes est négatif. Si le dosage n'est pas réalisé, la prescription de contraception hormonale est contre-indiquée.

LES INFORMATIONS DES AUTORITÉS DE SANTÉ

POINT D'INFORMATION SUR L'UTILISATION DE L'ARIPIPRAZOLE

Une utilisation hors AMM de l'Aripiprazole a été identifiée, notamment dans l'autisme.

Dans ce contexte, l'ANSM souhaite rappeler les indications de ce traitement et tient à rappeler que la sécurité et l'efficacité de l'aripiprazole dans les troubles autistiques n'ont pas été établies et notamment chez les patients de moins de 18 ans.

RISQUE SUICIDAIRE

Le suicide et les comportements suicidaires sont des effets identifiés et mentionnés dans le RCP.

Une surveillance rapprochée des patients est donc recommandée.

Au niveau international, depuis la commercialisation de l'aripiprazole en 2002, 7 cas de suicides et 137 cas de comportements / idées suicidaires ou de tentatives de suicide ont été rapportés chez des enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans.

[En savoir plus ...](#)

INDICATIONS DE L'ARIPIPRAZOLE

- Traitement de la schizophrénie chez les patients > 15 ans
- Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires type 1 (sans dépasser une durée de 12 semaines chez les adolescents > 13 ans)
- Prévention des épisodes maniaques chez l'adulte ayant des antécédents similaires contrôlés par aripiprazole

RISPÉRIDONE ET UTILISATION PÉDIATRIQUE NON RECOMMANDÉE

Suite à l'identification de l'utilisation de la rispéridone en pédiatrie dans des indications non autorisées dans l'AMM (en particulier dans l'autisme et le TDAH) et de la fréquence importante des effets indésirables en pédiatrie, l'ANSM souhaite souligner les indications approuvées en France et la durée d'utilisation.

La durée d'utilisation chez l'enfant doit être courte, maximum 6 semaines

La forme injectable de rispéridone (RISPERDALCONSTAR L.P.) n'est pas approuvée en pédiatrie.

L'indication pédiatrique de la rispéridone en France est le traitement symptomatique de courte durée de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqué, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique.

[En savoir plus...](#)

TACHOSIL ET RISQUE D'OCCLUSION INTESTINALE

TachoSil® est une spécialité pharmaceutique contenant du fibrinogène humain et de la thrombine humaine appliqués sur un patch de collagène. Cette spécialité est indiquée en chirurgie pour améliorer l'hémostase, favoriser le collage tissulaire et renforcer les sutures en chirurgie vasculaire lorsque les techniques conventionnelles sont insuffisantes.

Dans le cadre de chirurgies abdominales, des cas d'adhérences aux tissus gastro-intestinaux entraînant une occlusion gastro-intestinale ont été rapportés.

En raison de l'affinité du collagène avec le sang, TachoSil présente des risques d'adhérences aux tissus adjacents en cas de présence de sang, si le site chirurgical est mal préparé et/ou mal nettoyé de tout résidu sanguin ou si TachoSil est utilisé de manière incorrecte.

Afin d'éviter toute adhérence tissulaire indésirable, il est recommandé de vérifier que les tissus environnants soient correctement nettoyés de tout résidu sanguin avant l'application de TachoSil.

[En savoir plus...](#)

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

Site : www3.chu-rouen.fr/Internet/services/pharmacovigilance/