



## VOS CAS

### IPILIMUMAB, 2 CAS DE SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE AVEC RÉACTIVATION DE L'INFECTION À EBV

Nous avons été contactés pour deux patients ayant présenté peu après une injection d'Ipilimumab, dans le cadre d'un mélanome avancé, un syndrome d'activation macrophagique (SAM).

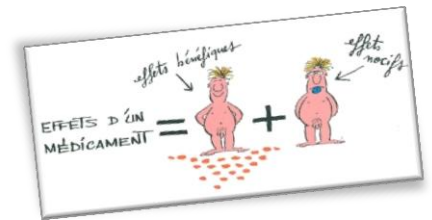
Pour le premier cas, les symptômes sont apparus 3 semaines après la deuxième injection (asthénie, fièvre, myalgie, atteintes rénale et hépatique) et pour le second, cinq jours après la troisième injection (altération de l'état général, faiblesse musculaire, élévation de la LDH, atteintes rénale et hépatique).

Pour les deux patients, un myélogramme a confirmé l'hypothèse du SAM.

La sérologie EBV était en faveur d'une réactivation, le reste des investigations ne révèle aucune anomalie.

Le SAM est une pathologie rare, caractérisée par la combinaison de caractéristiques cliniques non spécifiques (fièvre, hépatomégalie, splénomégalie, lymphadénopathie) et d'anomalies biologiques (cytopénie, hypertriglycémie, hyperferritinémie, cytolyse hépatique ou cholestase, augmentation de la LDH). Le pronostic est sévère.

Une image d'hémophagocytose est souvent objectivée au myélogramme.



Le SAM peut être primitif ou secondaire à diverses pathologies.

Cette pathologie peut être rarement observée chez les patients atteints de mélanome [1], mais l'infection à EBV est l'une des principales causes infectieuses de HS [2]. Un cas de SAM au cours du traitement par Ipilimumab a récemment été publié mais pas d'infection EBV objectivée [3].

Dans nos deux cas, le rôle de l'Ipilimumab est suspecté dans la survenue du SAM avec une réactivation à EBV. A notre connaissance, il s'agit du troisième cas de SAM et des deux premiers cas de réactivation de l'EBV pendant le traitement par Ipilimumab.

1. Cordel N et al. Syndrome d'activation macrophagique et mélanome métastatique : 3 cas. *Ann Dermatol Vener* (2000) **127**, 1077
2. Gonzales F et al. Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : étiologies et prise en charge. *Réanimation* (2009) **18**, 284—290
3. Lacotte J et Al. Syndrome d'activation macrophagique sous ipilimumab. *Ann Dermatol Vener* (2015) **142**, S671



## LES CAS D'AILLEURS

### SERTRALINE ET COLITE LYMPHOCYTAIRE

Un CRPV a rapporté ce mois-ci le cas d'une patiente de 59 ans présentant des diarrhées aqueuses environ 1 mois après l'instauration d'un traitement par Sertraline. La coloscopie réalisée retrouvait une colite lymphocytaire, confirmée par la biopsie. On ne retrouvait pas de signe de dysplasie ou de malignité. La symptomatologie s'améliorait à l'arrêt de la Sertraline.

Les colites microscopiques, comportant la colite lymphocytaire et la colite collagène, représentent une cause fréquente de diarrhées aqueuses chroniques surtout dans la population âgée. Elles sont souvent accompagnées de douleurs abdominales et, moins fréquemment, d'une perte de poids et de diarrhées nocturnes.

Les causes de colite microscopique restent mal connues, toutefois, certaines associations ont été mises en évidence : les maladies auto-immunes (maladie coeliaque par exemple), la prise de certains médicaments comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les inhibiteurs de la pompe à protons, l'Aspirine, certains antidépresseurs dont la Sertraline, ainsi que le tabagisme.

#### LITTÉRATURE

- Sertralin-induced microscopic colitis, Menon R et Al., *Psychosomatics* 56:3, May/June 2015

L'article rapporte le cas d'un homme de 67 ans, ayant présenté environ 1 semaine après l'instauration de Sertraline des diarrhées aqueuses avec perte de 15 kg après 4 semaines de traitement, l'amenant à consulter. Pas de fièvre, de vomissements ou d'arthralgie associés. Pas d'antécédent de maladie inflammatoire chronique intestinale ou de syndrome du colon irritable. Une hypokaliémie est retrouvée à la biologie et l'examen des selles retrouve des lymphocytes mais pas de germe. La Sertraline est arrêtée et une amélioration des symptômes est observée en 2 semaines. Pas d'autre épisode similaire dans les suites.

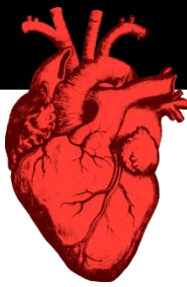
- Microscopic colitis, Parkes M et Al., *Inflammatory bowel disease* 2011

Les auteurs mentionnent la Sertraline dans les facteurs de risques reconnus dans la survenue de colite microscopique.

- Beaugerie L et Al. Colites microscopiques : lifting nosologique et pistes de recherche. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2008, (32), n° 8-9, pages 686-688

L'auteur conclut qu'en pratique clinique, toute colite microscopique récemment diagnostiquée doit être considérée comme médicamenteuse jusqu'à preuve du contraire, en tenant compte du délai de survenue de deux à huit semaines habituellement observé entre le début du traitement responsable et le début de la colite microscopique. Les diarrhées des colites microscopiques médicamenteuses régressent habituellement dans les deux semaines qui suivent l'arrêt du traitement. L'auteur rappelle la gravité que constitue une colite lymphocytaire et le caractère fatal *via* les désordres hydroélectrolytiques induits par la diarrhée (hypokaliémie) chez des patients vulnérables. L'auteur souligne qu'il est possible que les colites microscopiques à la Sertraline ne soient pas spécifiques de la molécule, mais de la classe des inhibiteurs de recapture de la sérotonine.

**Bien que les diarrhées soient mentionnées dans le RCP de la Sertraline, les colites lymphocytaires n'y figurent pas. Il paraît important de rappeler ce risque, potentiellement grave, compte-tenu du volume de prescriptions de la Sertraline. Il est important d'identifier cette pathologie, l'évolution étant favorable dans les deux semaines suivant l'arrêt de la Sertraline en moyenne.**



## MYOCARDITE FULMINANTE SOUS BI IMMUNOTHÉRAPIE

Ce mois-ci, le New England Journal of Medicine publie deux cas américains de myocardite fulminante sous bi immunothérapie : nivolumab (anti PD1) et ipilimumab (anti CTLA4) chez deux patients atteints de mélanome métastatiques.

### PREMIER CAS

Femme de 65 ans

Douleur thoracique, dyspnée, asthénie

J12 1<sup>ère</sup> perfusion nivolumab (1mg/kg) + ipilimumab (3mg/kg)

Biologie : myocardite et rhabdomyolyse

**CK : 17 720 U/L [N 29-168]**

**CK-MB : > 600 ng/mL [N < 5,99]**

**Tropo I : 51,3 ng/mL [N < 0,03]**

ECG : allongement PR puis BAV complet en moins de 24h

ETT : FEVG 73%

Traitement : Corticothérapie 1mg/kg

Suivi : **décès**

### SECOND CAS

Cas 2 : homme de 63 ans

Fatigue, myalgies

J15 1<sup>ère</sup> perfusion nivolumab (1mg/kg) + ipilimumab (3mg/kg)

Biologie : myocardite et rhabdomyolyse

**CK : 20 270 U/L [N 29-168]**

**CK-MB : 451 ng/mL [N < 5,99]**

**Tropo I : 47 ng/mL [N < 0,03]**

ECG : sous décalage ST, BB puis BAV complet

ETT : FE 50%

Traitement : Corticothérapie G 1mg/kg + infliximab 5mg/kg

Suivi : **décès**

**HSV1** détecté dans les cellules myocardiques du P1 et **EBV** dans celles du P2 en anapath ; mais EBV/HSV1 rarement associés avec la myocardite

Les effets indésirables immuno médiés sont fréquents avec ces traitements et touchent jusqu'à 40% des patients. La myocardite est un effet indésirable rare du nivolumab, mais elle est plus fréquente et plus sévère lorsque le nivolumab est associé à l'ipilimumab (incidence de 0,06 % à 0,27% en bithérapie). L'incidence vraie est peut être sous estimée étant donné que le monitoring cardiaque ne fait pas partie des recommandations de routine.

La myocardite n'est pas un effet indésirable référencé dans le RCP, contrairement aux arythmies.



## CAS DE MALADIE SÉRIQUE À LA CLARITHROMYCINE

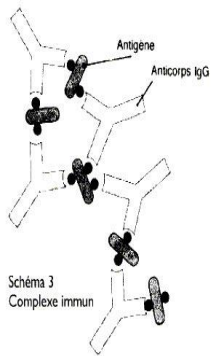
La Presse Médicale publie ce mois-ci le cas d'une patiente de 32 ans sans antécédent particulier personnel ou familial traitée pour une pneumopathie sévère, par Ceftriaxone et Lévofloxacine puis, devant une récurrence de la symptomatologie respiratoire trois mois plus tard, par Amoxicilline-Acide clavulanique relayé par Clarithromycine 500mg deux fois par jour après 48h (pas d'amélioration clinique).

À J<sub>3</sub> du traitement par Clarithromycine, apparition de petites adénopathies sensibles dans les régions axillaires et inguinales associées à une hyperthermie à 39°C, une éruption maculopapuleuse érythémateuse, urticarienne au niveau thoracique ainsi que des nodules cutanés à la face antérieure des tibias.

À J<sub>5</sub>, baisse d'acuité visuelle avec rougeur de l'œil gauche (uvéite antérieure aiguë), bi-arthrite importante des chevilles et polyarthralgies (genoux, mains et poignets).

Bilan biologique normal hormis CRP à 138 et monocytose à 1.3 G/L, VS à 55mm/h, les recherches d'infection bactérienne et virale se sont révélées négatives hormis les sérologies EBV et parvovirus B19 en faveur d'une infection ancienne, dosage du complément montrant une fraction C<sub>3</sub> à 1,55 g/L (légèrement augmentée), une fraction C<sub>4</sub> normale et le facteur B légèrement augmenté à 0,61 g/L, les anticorps antinucléaires étaient à un titre de 1/160 sans spécificité, typage HLAB27 négatif. Radiographies des mains, genoux, bassin et rachis normales, ponction de la cheville retrouvant un liquide inflammatoire sans germe ni microcristaux.

Après élimination des autres causes de maladie systémique, un diagnostic de maladie sérique à la Clarithromycine est retenu avec arrêt du médicament et relais par anti-inflammatoires non stéroïdiens puis par une cure courte de corticothérapie, avec une très bonne amélioration de la symptomatologie clinico-biologique sans récurrence à l'arrêt du traitement et lors du suivi (recul actuel de deux ans).



Réaction immunologique rare d'hypersensibilité de type III en réponse à des protéines hétérologues, la maladie sérique a été décrite par Pirquet et Schick en 1905 lors de l'injection de sérum exogène à but thérapeutique. Sa physiopathologie fait intervenir la production d'anticorps aboutissant à la formation de complexes immuns qui se déposent dans les différents tissus, entraînant les diverses manifestations systémiques. Elle peut apparaître après une exposition à certains médicaments, notamment les antibiotiques (pénicillines, céphalosporines) et plus récemment d'autres molécules comme le bupropion, des biothérapies (infliximab, rituximab).

Il n'y a pas de critères diagnostiques valides ce qui rend difficile sa reconnaissance.

**D'où l'intérêt d'une enquête de pharmacovigilance lors de la recherche étiologique des maladies systémiques...**

## SYNDROME DE KOUNIS FATAL AVEC THROMBOSE DU STENT INDUIT PAR L'ASSOCIATION AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE

La revue *Thérapie* publie le cas d'une patiente âgée de 58 ans, porteuse de trois stents coronariens, traitée par amoxicilline – acide clavulanique pour une pharyngite. Une heure après la première prise, la patiente a présenté un **choc anaphylactique** associé à une **douleur thoracique constrictive** et PAS à 60 mmHg. Les explorations objectivaient un infarctus du myocarde. La coronarographie objectivait une thrombose sur stent de l'interventriculaire antérieure. La patiente décédait dans un tableau de choc cardiogénique.

La responsabilité de l'association amoxicilline-acide clavulanique a été retenue à l'origine du choc anaphylactique.

### SYNDROME DE KOUNIS

Le syndrome de Kounis est caractérisé par la survenue concomitante d'un syndrome coronarien aigu (SCA) et d'une réaction anaphylactique ou anaphylactoïde.

3 variantes du syndrome de Kounis ont été retenues dans la littérature :

- Type I (spasme coronarien)=manifestation d'une dysfonction endothéliale ou angine microvasculaire, en incluant des patients avec des artères coronaires normales sans des facteurs prédisposants pour un syndrome coronarien.
- Type II (thrombose coronarienne) = patients avec maladie athéromateuse préexistante silencieuse. La libération aiguë des médiateurs de l'inflammation peut induire des spasmes de l'artère coronaire, des érosions ou des ruptures des plaques.
- Type III = patients avec thrombose de stent chez lesquels un examen d'héματοxyline-éosine et Giemsa du thrombus montre la présence des éosinophiles et mastocytes.

L'hypothèse avancée pour expliquer la relation entre les réactions allergiques et les syndromes coronariens aigus ferait intervenir la réponse mastocytaire inflammatoire et vasospastique sur l'endothélium coronaire.

Les auteurs suggèrent d'inclure le syndrome de Kounis dans le diagnostic différentiel du SCA.

## MÉTHOTREXATE PAR VOIE ORALE : TOUJOURS DES DÉCÈS LIÉS À DES ERREURS DE PRISE

Depuis 2007, des erreurs de prise du méthotrexate par voie orale avec prise quotidienne au lieu de prise hebdomadaire ont été rapportées, associées à des effets indésirables graves d'évolution parfois fatale. La survenue de ces erreurs a conduit à la mise en place de mesures correctives avec ajout de mises en garde dans le RCP et la notice et addition d'un encadré rouge d'avertissement explicite sur la boîte.

**Pendant des cas continuent d'être rapportés à l'ANSM, liés à une mauvaise compréhension de la fréquence de prise.**

L'ANSM souhaite rappeler que :

- La prise de méthotrexate PO s'effectue **une seule fois par semaine**
- Le prescripteur doit préciser sur l'ordonnance le jour de prise du Méthotrexate, en concertation avec le patient.
- Chez les patients âgés et/ou présentant des troubles cognitifs, un passage à la voie sous-cutanée doit être envisagé.

Des feuillets sont mis à disposition : [un à remettre par le pharmacien de ville aux patients](#) et [un destiné aux EHPAD et aux établissements de santé](#)

## BLINCYTO® (BLINATUMOMAB) : RISQUE DE PANCRÉATITE

Blinicyto® est indiqué dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.

Des cas de pancréatite engageant le pronostic vital ou d'issue fatale ont été rapportés chez des patients traités par Blinicyto®. Dans la majorité des cas, les pancréatites sont survenues dans les 12 jours suivant l'initiation du traitement par Blinicyto® chez des patients recevant concomitamment des traitements par corticoïdes à forte dose qui ont donc pu contribuer à la survenue de ces pancréatites.

Les patients doivent être étroitement surveillés et le traitement interrompu en cas de survenue d'une pancréatite de grade 3.

**Après amélioration de la pancréatite au grade 1, Blinicyto® peut être repris à la dose de 9 microgrammes/jour et augmenté à 28 microgrammes/jour 7 jours plus tard, si la pancréatite ne s'aggrave pas de nouveau.**

**En cas de survenue d'une pancréatite de grade 4, l'arrêt définitif du traitement par Blinicyto® doit être envisagé.**

Les patients doivent être sensibilisés à ce risque et incités à solliciter un avis médical en cas d'apparition de ces symptômes.

## LÉNALIDOMIDE (REVLIMID®) ET RÉACTIVATION VIRALE

Le lénalidomide (Revlimid®) a des indications dans le myélome multiple, les syndromes myélodysplasiques et le lymphome à cellules du manteau.

Des cas de réactivation virale ont été rapportés à la suite du traitement par le lénalidomide, en particulier chez des patients ayant des antécédents d'infection par le virus de la varicelle et du zona (VZV) ou le virus de l'hépatite B (VHB). Certains cas de réactivation du VHB ont évolué vers une insuffisance hépatique aiguë avec issue fatale.

La sérologie VHB doit être déterminée avant l'instauration du traitement par le lénalidomide.

Chez les patients présentant un résultat positif au dépistage du virus de l'hépatite B, une consultation chez un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B est recommandée.

Les patients ayant des antécédents d'infection doivent être étroitement surveillés tout au long du traitement afin de détecter des signes et symptômes de réactivation virale, y compris d'infection active par le VHB.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice sont en cours de mise à jour.

## OTEZLA® (APRÉMILAST) : IDÉES ET COMPORTEMENTS SUICIDAIRES

Otezla® (aprémilast), seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur. Il est également indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec ou de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie).

Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés lors des études cliniques et après commercialisation du produit.

Le rapport bénéfice/risque du traitement par l'aprémilast doit être évalué soigneusement chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques ou chez les patients traités par des médicaments susceptibles de provoquer des symptômes psychiatriques.

En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes psychiatriques, il est recommandé d'arrêter le traitement par aprémilast.

**Il est important que patients et personnels soignants soient sensibilisés à ce risque.**

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice sont en cours de mise à jour.

# 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 !**

*Ont participé à l'élaboration de ce bulletin :*

*Marion Colnot, Sorina Mihailescu, Emilie Jerro, Charlène Boulay, Marie-Hortense Commin et Nathalie Massy*



## 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/)