

Olmésartan et entéroopathies

Une alerte inhabituelle de
pharmacovigilance

Contexte

- 1^{ère} commercialisation en 2004 (Altéis, Olmetec.....)
- Juin 2012: publication de 22 cas d'entéropathie avec atrophie villositaire (Rubio-Tapia *et al.*)
- FDA: olmésartan mis sur la liste des médicaments sous surveillance
- CTPV 02/2013: 4 cas marquants bordelais
- Juillet 2013: information FDA relayée par l'ANSM
- Point français en septembre 2013 / enquête en avril 2014

Point d'information en juillet 2013



Point d'Information

Cas graves d'entéropathies associés avec l'olmésartan médoxomil

L'olmésartan (Alteis, Alteisduo, Axeler, Olmetec, CoOlmetec, Sevikar) appartient à la famille des inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine II (ARA II) et est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle seul ou en association avec d'autres traitements antihypertenseurs.

L'Agence de santé américaine (FDA) a publié en juillet 2013 une information de sécurité faisant état de cas graves d'entéropathies (atteintes de l'intestin) liés à un traitement par olmésartan et a modifié les résumés des caractéristiques des produits (RCP) contenant de l'olmésartan en conséquence.

Au regard de cette information, et de la description récente de cas similaires en France, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) recommande qu'un avis soit pris auprès d'un gastro-entérologue devant des signes cliniques évocateurs d'entéropathie (diarrhée chronique sévère et perte de poids notamment). Si aucune autre cause ne semble être à l'origine de ce tableau clinique, l'olmésartan devra être arrêté et remplacé par un autre anti-hypertenseur.

L'Agence va continuer d'évaluer la sécurité de l'olmésartan. L'information relative à ce médicament pourrait donc être amenée à être modifiée en conséquence.

Données françaises

- Extraction des cas d'entéropathie sur deux périodes: avant et après la lettre d'information
- 54 cas notifiés en septembre 2013; 30 cas supplémentaires en mars 2014

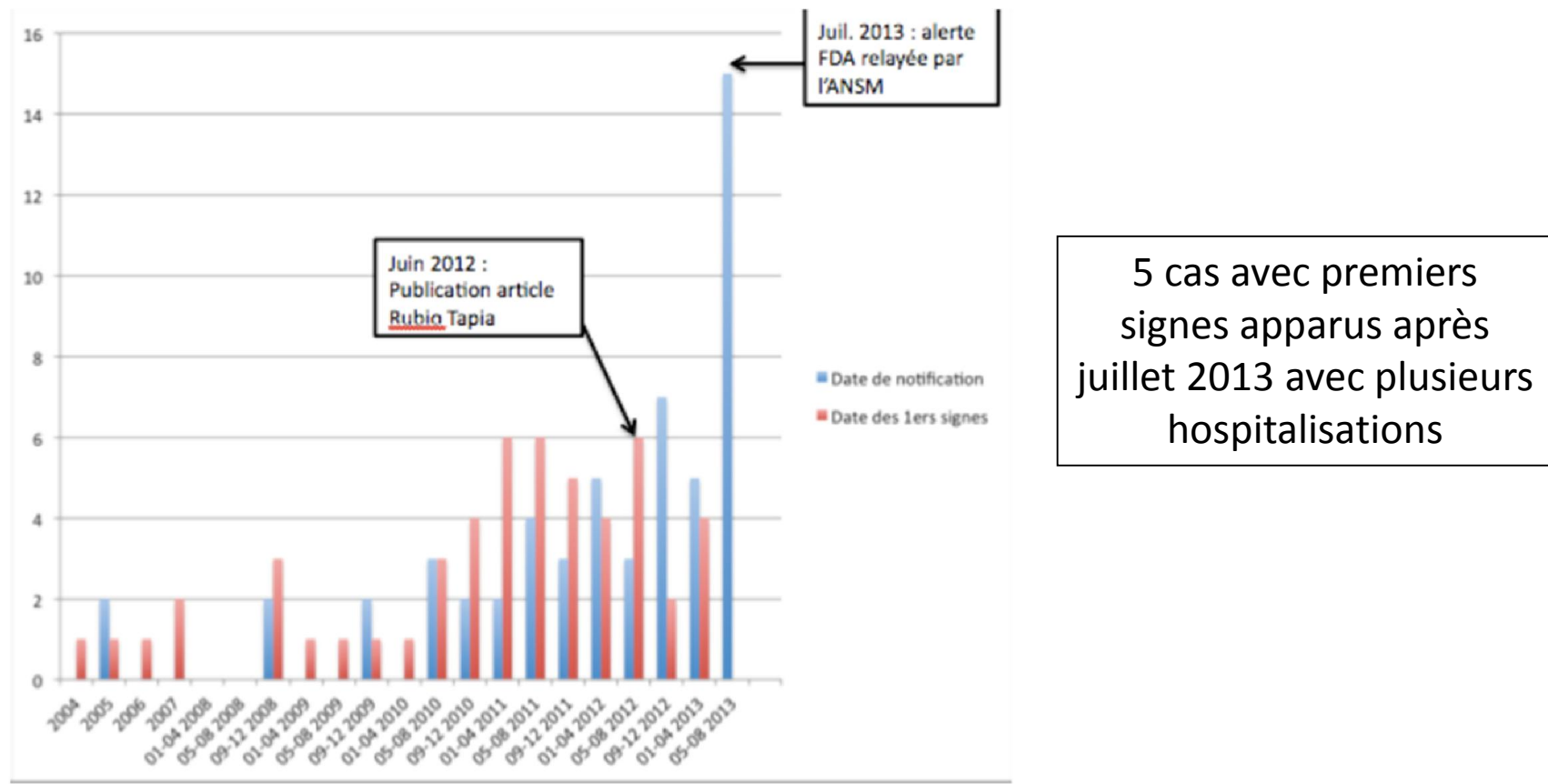
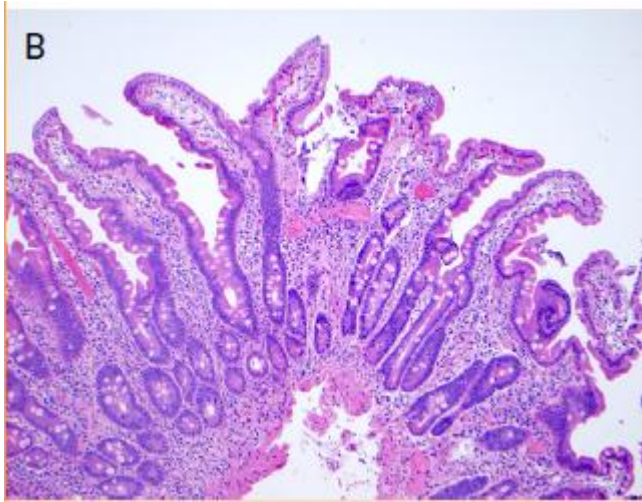


Figure 3. Date de survenue des signes et date de notification

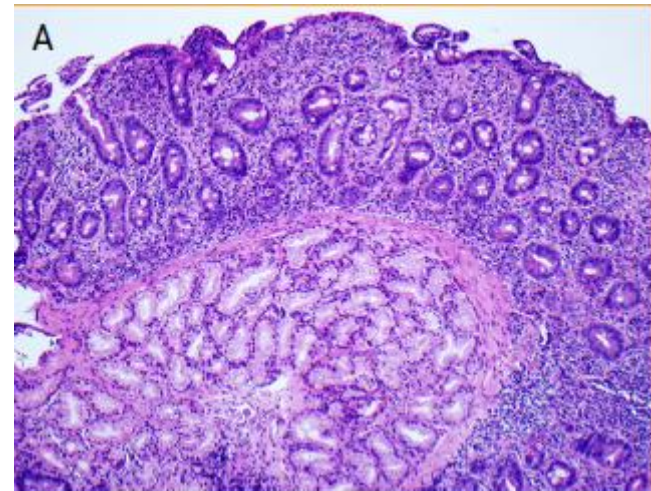
Caractéristiques des 84 cas (1)

- Olmésartan seul suspect dans 50% des cas
- Age moyen 69 ans (86,5 % \geq 65 ans)
- Délai apparition : en moyenne 19 mois (1 jour – 5 ans)
- 19 cas avec réadministration positive
- 33 cas d'entéropathie confirmée par la biopsie: atrophie villositaire et/ou colite microscopique

L'atrophie villositaire



Aspect histologique normal



Sprue-like enteropathy

Caractéristiques des 84 cas (2)

- Graves dans 84,5% des cas
- Conséquences cliniques
 - Diarrhée chronique
 - Dénutrition et perte de poids allant de 2 à 40 kg (12 kg en moyenne)
 - Déshydratation avec ou sans IRA
 - Hypokaliémie sévère, acidose métabolique
- Echec des traitements correcteurs : symptomatique, corticoïdes locaux ou systémiques, régime sans gluten, anti-infectieux, nutrition entérale/parentérale, octréotide, mésalazine, anti-TNF, immunosuppresseurs
- Evolution favorable rapidement à l'arrêt de l'olmésartan
- Recherches immunologiques négatives (anticorps IgA anti-transglutaminase tissulaire ou anti-endomysium)

Etude de cohorte SNIIRAM / PMSI

- Juillet 2013: confirmation d'un sur-risque de malabsorption intestinale avec olmésartan (x 2 à 9) vs IEC ou autres sartans
- Mars 2014: confirmation que le sur-risque est spécifique de l'olmésartan vs autre sartan

Tableau 3 – Nombre d'événements et risques relatifs de malabsorption intestinale en fonction du traitement

Traitement	Nombre de personnes-années	Nombre d'événements	Nombre d'événements pour 100 000 PA	RR vs IEC	IC -	IC +
Candésartan	1 033 959	20	1,93	0,81	0,50	1,32
Éprosartan	11 717	0	0,00			
Irbésartan	1 251 132	26	2,08	0,87	0,56	1,35
Losartan	378 666	8	2,11	0,89	0,43	1,83
Telmisartan	487 765	11	2,26	0,95	0,50	1,77
Valsartan	1 320 569	18	1,36	0,57	0,34	0,95
Olmésartan	860 898	48	5,58	2,34	1,64	3,32
IEC	3 646 329	87	2,39			

Le risque augmente avec la durée d'exposition

Traitement	Durée d'exposition	Nombre de personnes-années	Nombre d'événements	Nombre d'événements pour 100 000 PA	RR vs IEC	IC -	IC +
Olmésartan	< 1 an	377 752	10	2,65	0,71	0,36	1,39
Olmésartan	1 à 2 ans	223 477	15	6,71	3,44	1,73	6,82
Olmésartan	> 2 ans	259 669	23	8,86	10,09	4,80	16,34

Conclusions



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

Juillet 2014

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Spécialités à base d'olmésartan : rappel concernant le risque très rare de survenue d'entéropathies graves

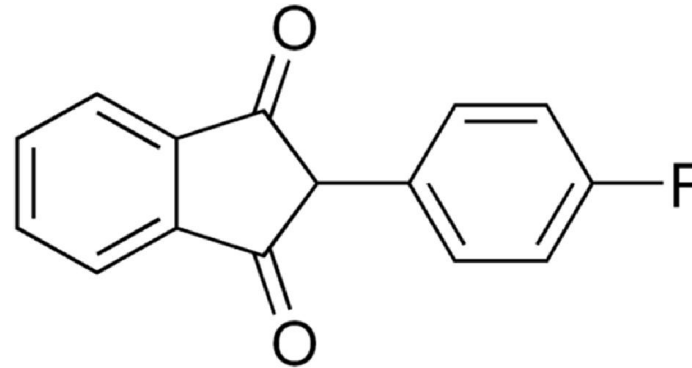
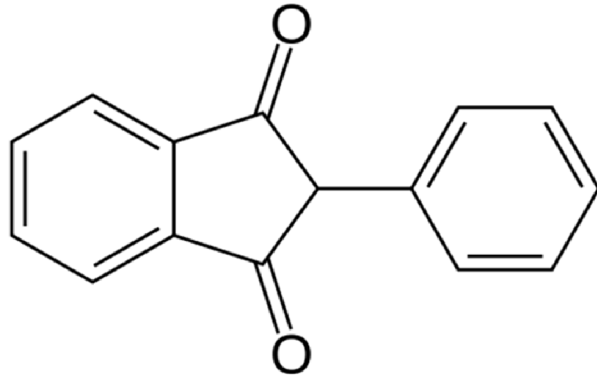
Information destinée aux cardiologues, gastro-entérologues, internistes, médecins généralistes, pharmaciens hospitaliers et d'officine

- Nouveau point d'information ANSM en mars et juillet 2014
- Risque absolu très faible (environ 1/10000 si > 2 ans de traitement)
- SMR important mais pas d'ASMR vs autres sartans
- Privilégier les autres sartans à l'initiation du traitement....
- Amendement du RCP (4.4 et 4.8) en cours

**La fluindione: un AVK pas comme
les autres ?**

Phénindione vs Fluindione

Quelle différence ??



**Arrêt de commercialisation de la phénindione (Pindione) en 2004
notamment en raison du risque d'accidents d'hypersensibilité (rein ++)**

Existe-t-il des différences en terme de sécurité entre coumariniques et indanedione ?

Objectifs de l'enquête

- Caractériser la nature des réactions d'hypersensibilité et estimer leur incidence pour les 3 AVK actuellement commercialisés en France (acénocoumarol, fluindione, warfarine)
- Analyse des cas graves:
 - d'atteintes rénales
 - d'atteintes cutanées
 - d'atteintes hépatiques
 - de neutropénies

Matériel et méthodes

- Extraction sur la BNPV et demande au laboratoire de tous les cas avec critère de gravité survenus entre le 1/10/10 et le 31/12/13 pour les 3 AVK
- Critères d'inclusion des cas
 - IRA (stade $\geq 3A$), ou IRC aggravée, ou biopsie de NTIA
 - Atteinte dermatologique sévère (NET, SJS, EP, PEAG, EPF, DRESS, vascularite, érythrodermie, autres toxidermies inhabituelles ou sévères)
 - Atteinte hépatique aiguë
 - Neutropénie isolée (PNN < 1 G/l)

Utilisation des données de l'EGB

- Analyse fournie par l'ANSM avec la méthodologie suivante:
 - Assuré ayant eu au moins 1 remboursement d'AVK
 - Ayant débuté ce traitement entre 2010 et 2013 (cas incident)
 - Appartenant au régime général
- Données utilisées
 - Caractéristiques de la population traitée (âge, sexe, année de début de l'AVK)
 - Origine géographique de la prescription
 - Estimation à l'échelon national du nombre d'utilisateurs incidents de chaque AVK

Résultats (243 cas analysés)

	Tous AVK	Acénocoumarol	Fluindione	Warfarine
Nombre de cas	243	6	213	24
Sex ratio		0,5	1,6	0,7
Age moyen (ans ± ET)	72,7 ± 14,3	74,7 ± 6,7	72,8 ± 13,8	71,7 ± 19,5
Indications (%)		Pas de différence significative pour les indication entre les AVK		
- EP ou TVP	79 (31,8)			
- FA	108 (45,2)			
- Autres	37 (5,3)			
- NP	18 (7,4)			
Type d'atteinte (%)				
- Dermatologique	89 (36,6)	5	70 (32,8)	14 (58,3)
- Hématologique	30 (12,3)		28 (13,1)	2 (8,3)
- Hépatique	43 (17,7)	1	37 (17,4)	5 (20,8)
- Rénale	81 (33,3)		79 (36,7)	3 (12,5)
Patients incidents (N,%)	943 033	47468 (5)	769 809 (82)	125756 (13)
Taux d'incidence/10⁴ [IC95%]	2,6 [2,3-2,9]	1,27 [0,46-2,75]	2,8 [2,4-3,2]	1,9 [1,2-2,8]

Atteintes hématologiques

- 30 cas dont 28 avec la fluindione
- Poursuite de la fluindione (médiane de 6 j) après le diagnostic: 32% des cas
- Neutropénie modérée (6 cas) ou sévère (24 cas): 54% des patients sous fluindione avec PNN < 0,1 G/l
- Evolution
 - Guérison ou amélioration dans 28 cas (27 fluindione)
 - Décès sur sepsis malgré normalisation PNN (1 fluindione)
- Autres caractéristiques
 - Cas « purs »: 13/28 avec fluindione, 1/2 avec warfarine
 - 1 cas avec R+ pour fluindione
 - Bonne tolérance d'un coumarinique dans 14 cas fluindione

Atteintes hépatiques

- 43 cas dont 5 avec la fluindione et 1 avec l'acénocoumarol
- Poursuite du traitement après le diagnostic: 43% des cas avec la fluindione (durée médiane de 10 j)
- Type d'atteinte
 - Cholestatique ou mixte dans 64% des cas avec fluindione
 - Cytolytique dans les 5 cas warfarine
- Cholestase prolongée dans 2 cas avec la fluindione
- Autres caractéristiques
 - Cas « purs »: 12/37 avec fluindione, 1/5 avec warfarine
 - 1 cas avec R+ pour fluindione et 1 pour la warfarine
 - Bonne tolérance d'un coumarinique dans 9 cas fluindione

Atteintes rénales (1)

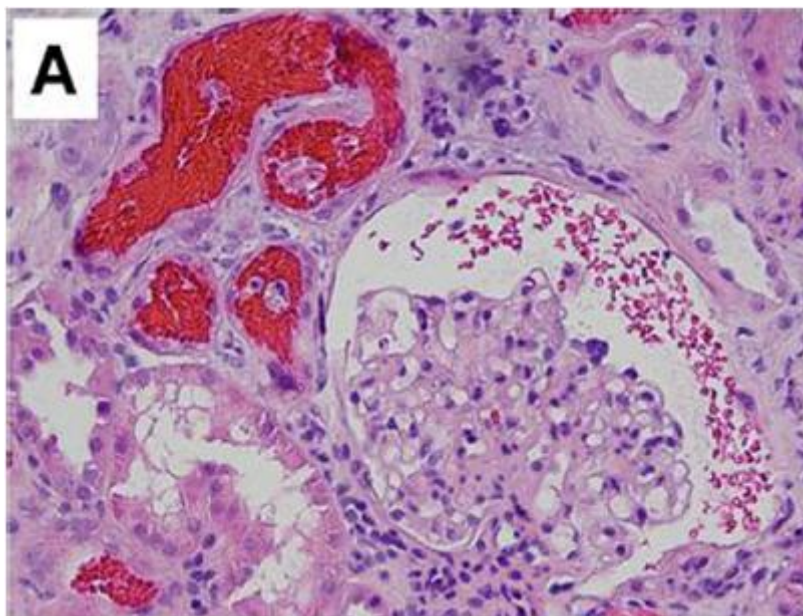
- 80/84 analysés: 77 avec la fluindione et 3 avec la warfarine
- Poursuite du traitement après le diagnostic dans 43% des cas avec la fluindione (durée médiane de 10 j, 3 à 210 j)
- Sévérité (stade $\geq 3A$) quasi constante; DFG médian à 11,5 ml/min (3-65) pour la fluindione
- Fréquence des FR associés (HTA, IRC, diabète, artériopathie)
- Evolution
 - Guérison ou amélioration: 45% des cas
 - Persistance: 43% des cas fluindione,
 - Décès dans 2 cas fluindione

Atteintes rénales (2)

- Cas « purs »: 59/77 (77%) avec fluindione, 2/3 avec warfarine
- 8 cas avec R+ pour fluindione
- 36 biopsies (35 pour fluindione) avec aspect de NTIA
- Signe associé d'hypersensibilité: 16 cas fluindione (Regiscar ≤ 2)
- Prise en charge spécifique: 45 patients dont 44 fluindione
 - EER (9 fois dont 1 avec 8 séances)
 - Corticothérapie systémique (41 fois dont 5 fois associée à EER)
 - Hémodialyse chronique (2 fois)

Les atteintes rénales avec la warfarine existent t'elles ?

- Deux cas de NTIA publiés en 20 ans (1998, 2008)
- Identification récente des « Warfarin-related nephropathy » (congestion des tubules rénaux par des hématies)



Acute Kidney Injury During Warfarin Therapy Associated With Obstructive Tubular Red Blood Cell Casts: A Report of 9 Cases

Sergey V. Brodsky, MD, PhD,^{1,2} Anjali Satoskar, MD,¹ Jun Chen, MD,² Gyongyi Nadasdy, MD,¹ Jeremiah W. Eagen, MD,³ Mirza Hamirani, MD,⁴ Lee Hebert, MD,⁵ Edward Calomeni, MS,¹ and Tibor Nadasdy, MD¹

American Journal of Kidney Diseases, Vol 54, No 6 (December), 2009: pp 1121-1126

Atteintes cutanées

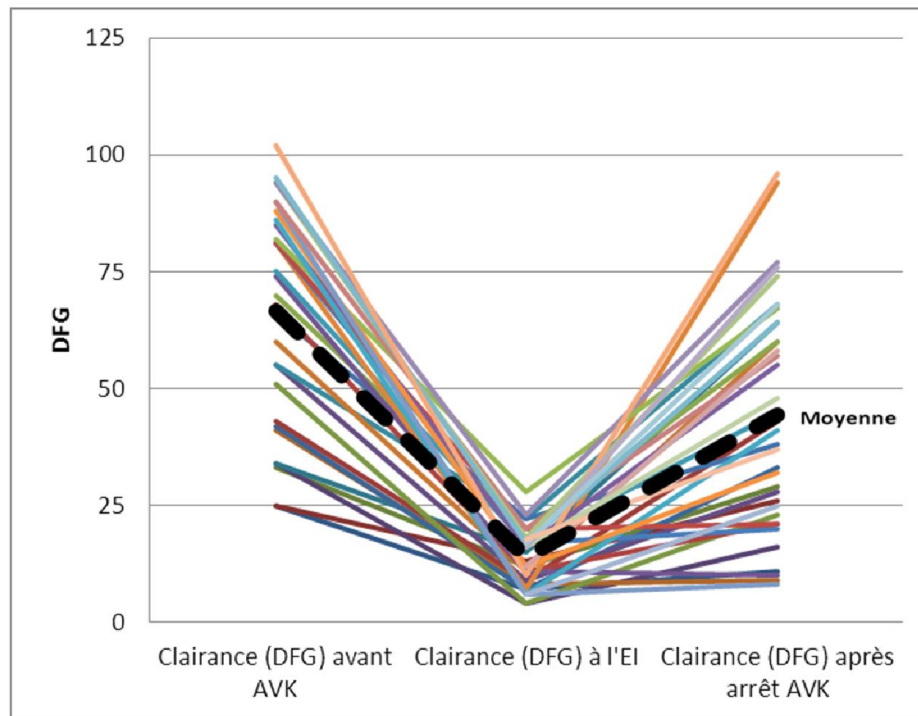
- 89 cas: 5 acénocoumarol, 70 fluindione, 14 warfarine
- Type d'atteintes
 - EPF : 2 cas fluindione
 - PEAG: 1 cas acénocoumarol, 6 cas fluindione (ajout dans le RCP)
 - Vascularite: 27 dont 17 avec la fluindione et 9 avec la warfarine
 - 42 cas de DRESS
 - Autres: 13

Les DRESS aux AVK

	Acénocoumarol (n=3)	Fluindione (n = 36)	Warfarine (n=3)
Délai médian de survenue (j)	13 - 15 - 45	28 [2-330] ^(1, 2)	6 - 14 - 51
Poursuite de l'AVK (N, %) et durée médiane de la poursuite si > 2 j	2 (67%) 5 et 8 jours	24 (67%) 7,5 [3-80]	0
Score Regiscar ≥ 4	2/3	20/36	2/3
Nombre de cas avec IRA sévère	1/3	22/36	1/3
Nombre de cas « purs	1	29 (81%)	2/3
Cas avec réintroduction positive		1	
Cas avec test cutanés positifs	0/1	3/6	

Analyse groupée des cas avec IR (110 cas dont 103 avec fluindione)

Analyse de l'évolution à distance limitée à la fluindione et pour un recul de plus de 6 semaines (n = 37)




DFG avant (n=30)	DFG à plus de 6 semaines (n=37)	Valeur de p
66,67 ± 23,43	44,24 ± 24,12	< 0,0005

Evolution à distance (3 mois et plus) de la fonction rénale après NTIA sous AVK

	Etude de la SNO	Enquête de PV	Valeur de p
Nombre de cas évaluables	8 (dont 7 fluindione)	19 (tous fluindione)	
IRC avant l'épisode (%)	25%	36,8%	0,55
IRC après l'épisode (%)	87,5%	73,7%	0,43

Estimation de l'incidence

	Acénocoumarol	Fluindione	Warfarine
Nombre de patients incidents	47468	769 809	125 756
Tous les EI	1,26 (0,5-2,7)	2,77 (2,4-3,2)	1,9 (1,2-2,8)
Néphropathies « isolées »	0 (0 - 0,6)	1 (0,8-1,3)	0,24 (0,05-0,7)
DRESS syndrome	0,63 (0,1-1,8)	0,47 (0,3-0,7)	0,24 (0,05-0,7)
Neutropénies	0 (0 - 0,6)	0,36 (0,2-0,5)	0,16 (0,02-0,6)
Cas avec néphropathie seule ou associée à un autre EI	NC	1,34 (1,09-1,6)	0,33 (0,09-0,84)
▪ France		2,8 (2,04-3,85)	1,03 (0,21-3,02)
▪ Région Ouest		1,02 (0,78-1,3)	0,11 (0,003,-0,6)
▪ France sauf région ouest		2,8 (2,47-3,24)	1,07 (0,57-1,8)
▪ Sous l'hypothèse que le taux notifié dans l'Ouest est extrapolable à la France			
			OR: 2,65 (1,5 – 4,64)

La très nette prépondérance des prescriptions de fluindione
parmi les AVK s'avère discutable

Infos-Patients Prescrire 

Anticoagulants oraux : d'abord la warfarine

Certes.....

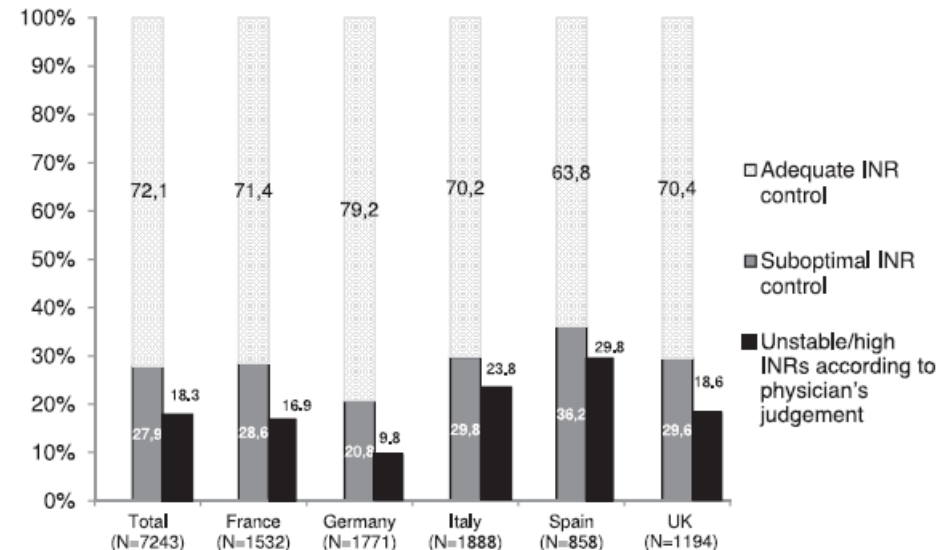
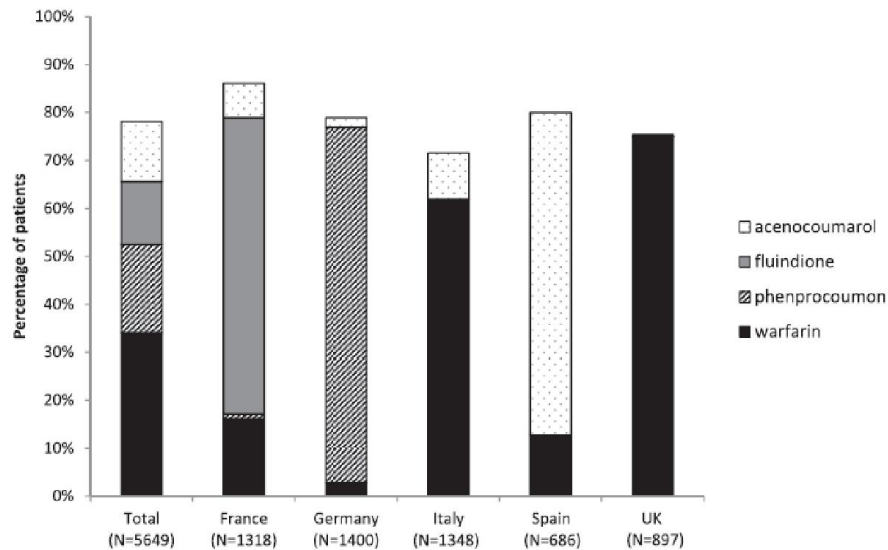
mais ne serait-il pas plus dangereux de substituer

des patients bien équilibrés ?

Qu'en est-il des pratiques en Europe ?

Differences among western European countries in anticoagulation management of atrial fibrillation

Data from the PREFER IN AF Registry



Etude transversale visant à évaluer la qualité et les déterminants du contrôle d'un traitement par AVK

Table 5 Associations between patients' characteristics and vitamin K antagonists control

Characteristic	Multivariate model ^a		
	OR	95 % CI	<i>p</i> value
Age, per 1 year increase	1.01	0.99–1.03	0.33
Women vs. men	1.13	0.92–1.39	0.24
Care setting			
Nursing home	1.00	Ref.	
Rehabilitation care	1.41	1.11–1.80	0.005
Indication for VKA treatment			
Atrial fibrillation	1.00	Ref.	
VTE/PE	1.05	0.84–1.31	0.47
Cardiac valve	4.76	2.83–8.02	<0.001
VKA since			
>12 months	1.00	Ref.	
1–12 months	1.10	0.85–1.41	0.47
<1 month	1.70	1.08–2.67	0.02
Type of VKA			
Warfarin	1.00	Ref.	
Fluindione	1.22	1.00–1.49	0.05
Acenocoumarol	1.46	0.88–2.42	0.14
History of INR >4.5	1.50	1.21–1.84	<0.001
History of major bleeding	1.88	1.00–3.53	0.05
Antibiotic use	1.83	1.24–2.70	0.002
≥2 falls during the past year	1.26	1.01–1.56	0.04

INR international normalized ratio, *OR* odds ratio, *TTR* time in therapeutic range according to the Rosendaal's method, *VKA* vitamin K antagonists, *VTE/PE* venous thromboembolic disease/pulmonary embolism

Population âgée

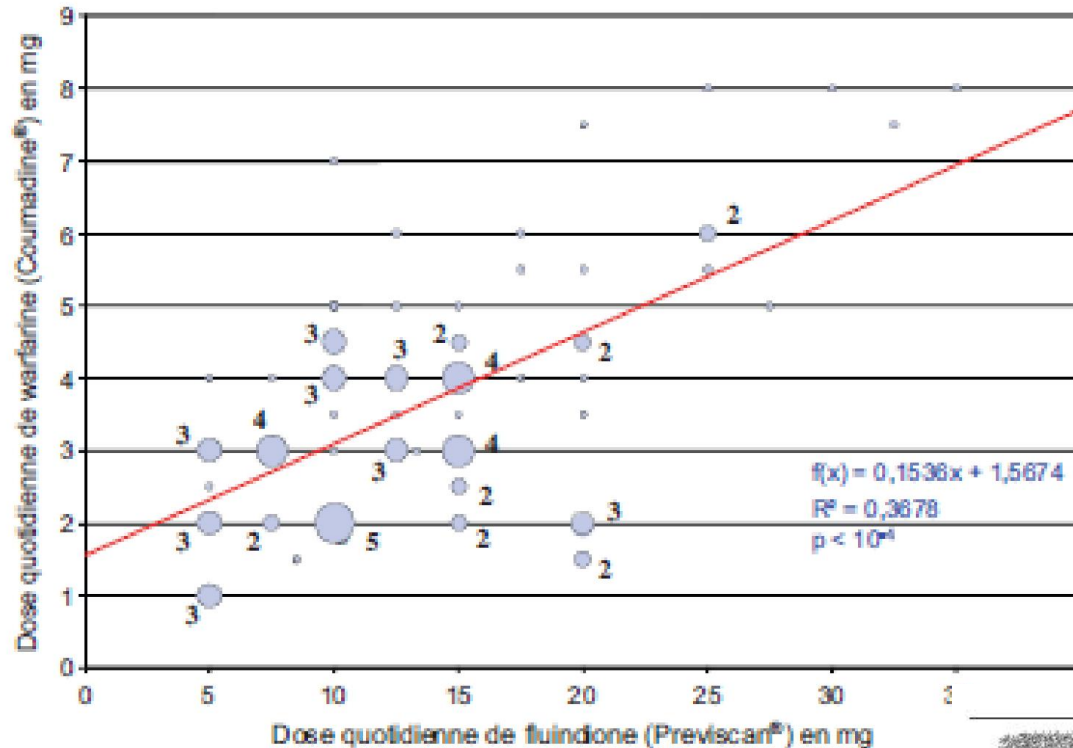
- 2633 patients
- âge moyen: 87 ans

Drugs Aging (2013) 30:1019–1028
DOI 10.1007/s40266-013-0127-3

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Use of Vitamin K Antagonist Therapy in Geriatrics: A French National Survey from the French Society of Geriatrics and Gerontology (SFGG)

Est-il possible de substituer ?



Etude prospective

Analyse chez 82 patients (âge moyen: 83 ans) de la substitution fluidione par warfarine et élaboration d'un nomogramme de concordance de dose



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

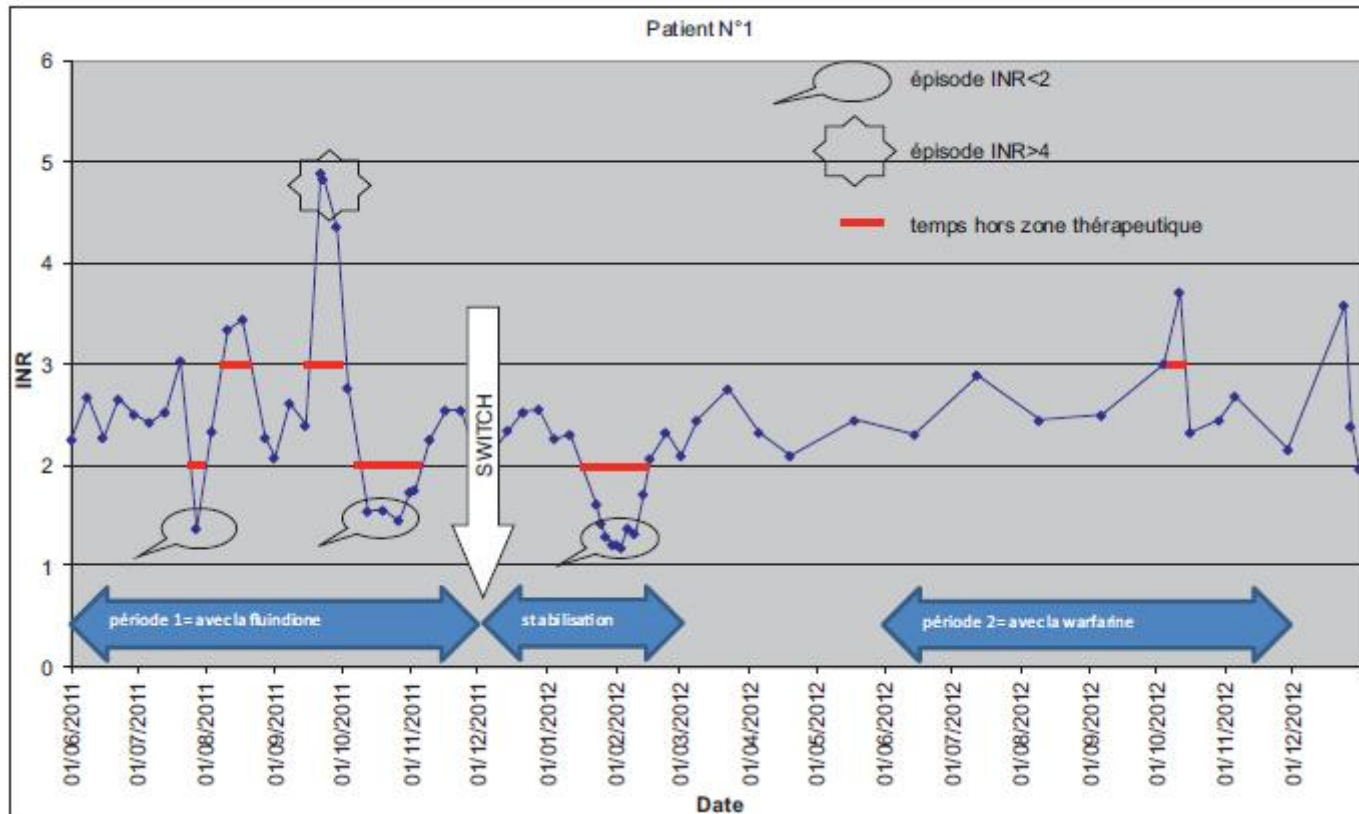
Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Article original

Nomogramme d'équivalence entre les posologies de fluidione (Préviscan®) et de warfarine (Coumadine®) pour des patients de 70 ans et plus

Qu'en est-il individuellement?



En pratique

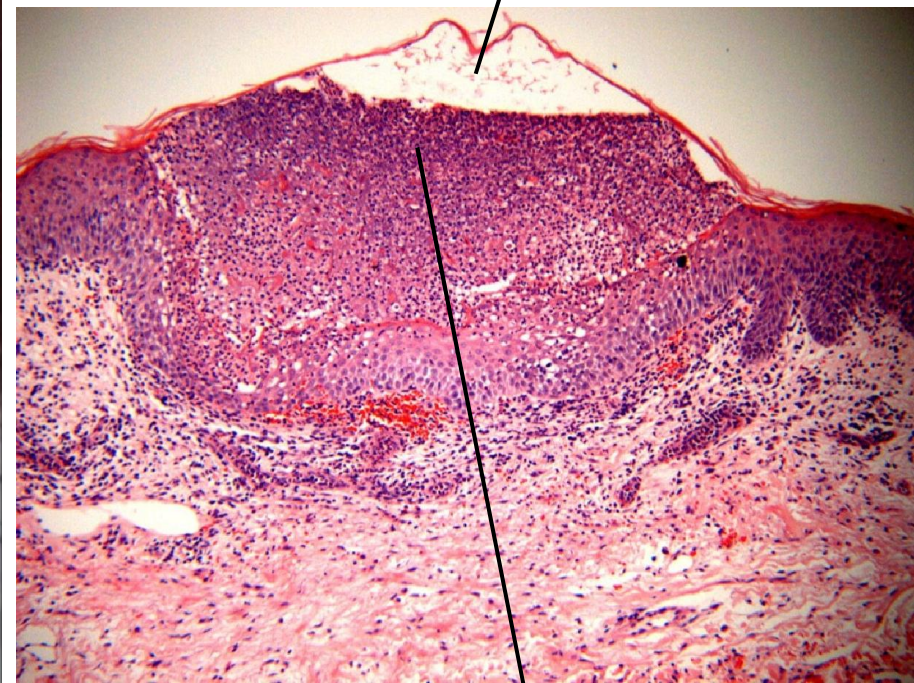
- Penser à la responsabilité de la fluindione en cas de réaction évoquant une hypersensibilité
- Si un AVK est choisi, préférer la warfarine à l'initiation du traitement
- La substitution par warfarine est sans intérêt si la fluindione est bien tolérée au-delà de 3 mois sauf si apparition/aggravation d'une IR

Diagnostic et analyse
d'un cas clinique

Cas clinique

- **Appel pour éruption cutanée érythémateuse et pustuleuse**
 - patiente de 65 ans en réanimation
 - transfert de chirurgie gynécologique (choc septique post hystérectomie totale)
 - après passage des dermatologues, diagnostic suspecté : **PEAG**
 - médicaments suspects ? amoxicilline/acide clavulanique
- **Questions**
 - confirmation du diagnostic ?
 - médicament(s) suspects ?
 - CAT à court et long terme

PEAG en image



Pustule sous
cornée

Infiltrat de
neutrophile

PEAG diagnostic

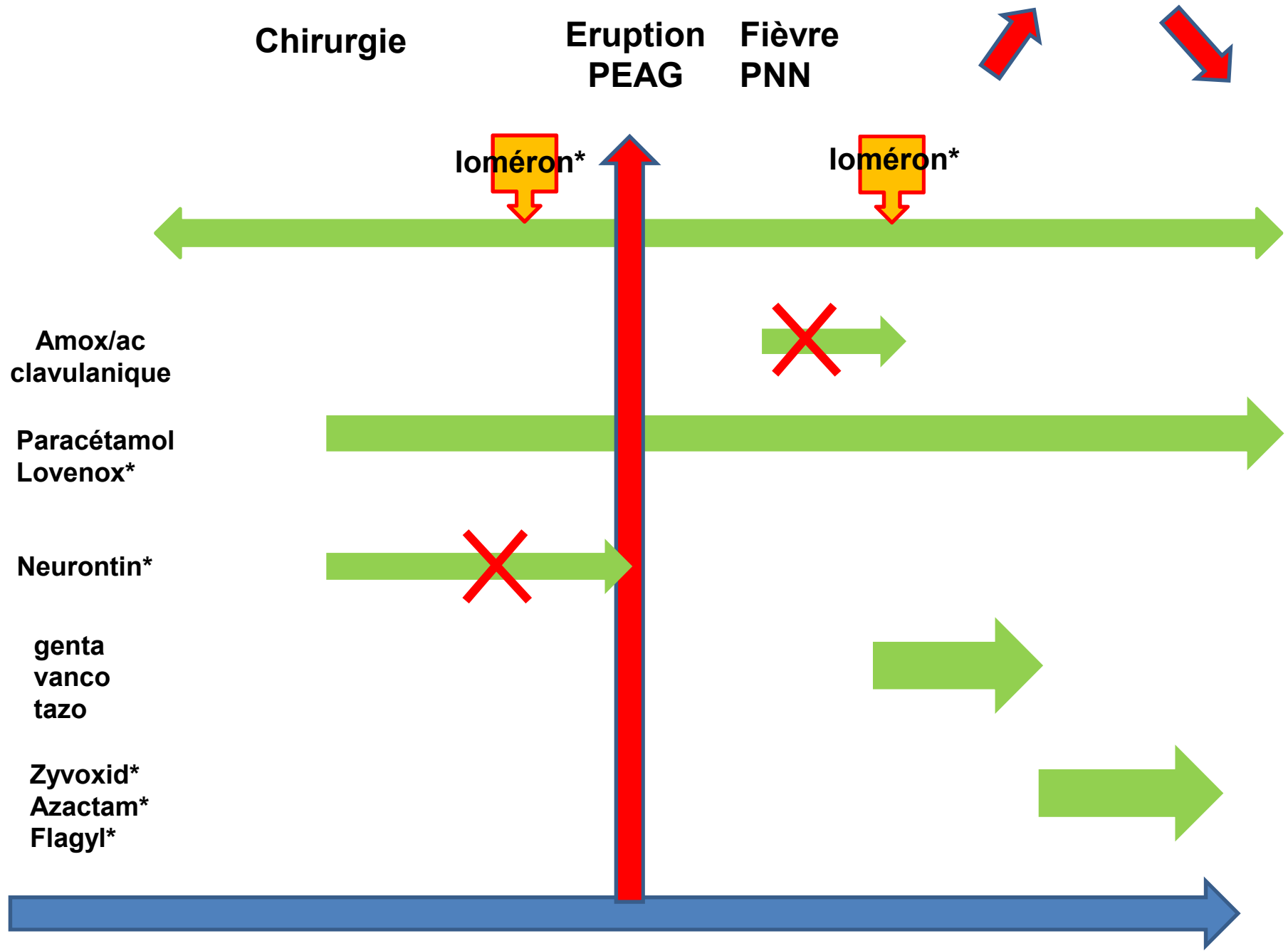
- Score Regiscar
 - Fièvre
 - Début brutal
 - Eruption pustuleuse sur un fond érythémateux
 - Histologie : pustules spongiformes sous cornées et/ou intraépidermiques.
 - Bactériologie : nature amicrobienne des pustules
 - Biologie : polynucléose > 7000/mm
 - Rémission en moins de 15 jours le plus souvent avec desquamation

Score Regiscar

Sidoroff A et al Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)--a clinical reaction pattern. J Cutan Pathol. 2001

PEAG diagnostic

- Délais de survenue court
 - Médian 3 jours
 - Extrêmes quelques heures à 21 jours
- Gravité
 - Prise en charge hospitalière le plus souvent
 - Atteintes systémiques parfois associées (rein, foie)
 - Evolution favorable sauf exception
- Médicaments en cause
 - Anti-infectieux:
Antibiotiques dont bêtalactamines, pristinamycine +++, terbinafine
 - Autres
Hydroxychloroquine, diltiazem, mercure, allopurinol, fluindione...



Conclusion

- Diagnostic de PEAG secondaire aux injections de PCI le plus probable
- Présentation cas marquant Comité Technique de PV car effet non mentionné dans le RCP du loméron* et d'autres PCI mais déjà publié.
Décision de DMI

Nitrofurantoïne

Risque d'atteintes hépatiques et
pulmonaires

Historique

- Mise en évidence d'un mésusage (70%) dès 2005 et d'un lien entre le mésusage et le risque hépatique ou pulmonaire en 2010
- Information sur ces risques en 2011
- Modification du RCP en 2012
- Rappel sur le bon usage en mars 2014

Risque estimé selon la durée du traitement (2010)

- Utilisation < 1 mois
 - Fréquence estimée à 1/25 000
- Utilisation > 1 mois
 - Fréquence estimée à 1/8000
- Utilisation > 4 mois
 - Fréquence estimée à 1/700
- Gravité majorée par la durée du traitement
 - Évolution cirrhotique
 - Evolution pulmonaire fibrosante
- Gravité majorée par l'utilisation séquentielle

Modifications du RCP (2012)

Indications et Contre indications

Indications

Adulte : **traitement curatif de la cystite documentée** due à des germes sensibles chez la femme adulte, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne peut être utilisé par voie orale.

Enfant : **traitement curatif de la cystite documentée** due à des germes sensibles chez la petite fille à partir de l'âge de 6 ans et chez l'adolescente, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne peut être utilisé par voie orale.

Contre-indications

- traitement prolongé continu intermittent
- Insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60ml/min)

Modifications du RCP (2012)

Mises en garde et Effets indésirables

Mises en garde

- Des effets indésirables graves à type d' atteintes pulmonaires (...), d' atteintes hépatiques (...), de même que des symptômes d' hypersensibilité ont été rapportés (...) Ces effets ont été décrits essentiellement lors de traitements prolongés, continus ou intermittents, rendant incompatible l' utilisation de la nitrofurantoïne en traitement prophylactique d' infections urinaires (cf 4.3 et 4.8)
- Une utilisation de la nitrofurantoïne en probabiliste peut être envisagée : en cas d' urgence à instaurer un traitement et/ou d' après l' histoire de la maladie de la patiente (antécédents connus de cystites récidivantes dues à des bactéries multirésistantes)
- Le traitement par nitrofurantoïne n' est **pas adapté** aux infections urinaires **chez l' homme**.

Nouvel état des lieux en 2014

- 01/07/2010 au 31/05/2014

foie : 19 cas

- 16 atteintes
cytolytiques/cholestatiques
- 1 cirrhose micronodulaire
- 2 atteintes mixtes

poumon : 49 cas

- 28 pneumopathies
interstitielles/fibroses pulmonaires
- 21 autres atteintes pulmonaires



Dyspnée, toux parfois associée à des signes d'hypersensibilité
(éruption cutanée, éosinophilie, fièvre, arthralgies, frissons)

- 1982 au 30/06/2010

foie : 40 cas

- 21 atteintes
cytolytiques/cholestatiques
- 14 atteintes hépatiques chroniques
- 5 atteintes mixtes

poumon : 111 cas

- 49 pneumopathies
interstitielles/fibroses pulmonaires
- 62 autres atteintes pulmonaires



Atteintes hépatiques

- 19 cas
- 16 femmes, 3 hommes
- Age moyen : > 70 ans
- Schémas d'administration
 - 9 cas : durée de prise de 7,5 jours en moyenne (3 à 23 jours)
 - 8 cas : prises séquentielles
 - 1 cas : prise continue depuis 4 ans
- Tableau clinique
 - ❖ 11 atteintes cytolytique et cholestatique
 - ❖ 2 atteintes cholestatiques
 - ❖ 1 atteinte cytolytique (décès = hépatite aiguë massive)
 - ❖ 2 augmentations des enzymes hépatiques
 - ❖ 1 cirrhose micronodulaire
 - ❖ 2 atteintes mixtes foie/poumon

Atteintes pulmonaires

Description (PI et FP)

- 28 cas
- Patient : 26 femmes, 2 hommes
- Age moyen : 72 ans (médian 78,5 ans)
- Schémas d'administration
 - 6 cas : durée de prise < 15 jours
 - 6 cas : prises séquentielles
 - 16 cas : prises continues prolongées (> 1 mois)
- Tableau clinique
 - ❖ Manifestations aiguës de pneumopathie interstitielle
 - ❖ Absence de symptôme clinique/découverte fortuite (2 cas)
- Evolution
 - 3 séquelles
 - 2 décès

Mésusage

- Présent dans **+70% des observations** d'atteintes hépatiques et pulmonaires
- Principaux types de mésusage
 - 7% = prescription chez l'homme
 - 16% = traitements intermittents/itératifs
 - 34% = traitements continus prolongés
 - 7% = traitements d'une durée > 7 jours
- **3 décès : contexte de mésusage évident**
 - hépatite aiguë massive : infection urinaire à répétition
 - pneumopathie interstitielle gravissime : traitement prophylactique (homme, 70 ans)
 - pneumopathie interstitielle hypoxémiante : homme de 86 ans

Conclusions

- Impact contrasté des actions menées
- Persistance d'une utilisation non-conforme à l'AMM : traitements prolongés et intermittents, prescription chez l'homme
- Taux de notification restant important sur la période récente : biais de notoriété (DDL 2012) ?
- Atteintes pulmonaires / hépatique possible pour des expositions courtes (< 8 jours)

Place actuelle de la nitrofurantoïne (SPILF, mai 2014)

- **Intérêt vis-à-vis des entérobactéries sécrétrices de BLSE**
- **Cystite aiguë simple**
 - En 3^{ème} intention, sur 5 jours (après fosfomycine ou pivmécillinam)
- **Cystite aiguë à risque de complication => antibiogramme si possible**
 - En 2^{ème} intention (après pivmécillinam) si résistance à amoxicilline
- **Cystite aiguë à risque de complication si un traitement différé n'est pas possible (très symptomatique, terrain particulier)**
 - En 1^{ère} intention pendant 7 jours