

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
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

I- INFORMATIONS DE L'ANSM, DES AUTRES AGENCES DU MÉDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	2
1- <i>Recommandations de l'ANSM pour renforcer la sécurité d'emploi de l'isotrétinoïne</i>	2
2- <i>Xylocard® (lidocaïne i.v). Attention à l'expression des doses (concentration ou quantité totale dans une ampoule ou un flacon)</i>	2
3- <i>Laroxyl 40 mg/mL en solution buvable. Dispositif compte-gouttes remplacé par seringue doseuse pour éviter les erreurs médicamenteuses</i>	2
4- <i>Risque majoré d'angioedème sous inhibiteurs de DPP-4 (gliptines) chez les patients traités par IEC</i>	2
5- <i>Lamotrigine (Lamictal®), la FDA communique sur un risque de cardiotoxicité et demande sa réévaluation</i>	3
II- SUIVI DES EFFETS INDÉSIRABLES POTENTIELLEMENT LIÉS AUX VACCINS CONTRE LA COVID-19	4
III- QUELS SONT LES FACTEURS QUI PEUVENT FAVORISER LA SURVENUE D'ACIDOCÉTOSE CHEZ LES DIABÉTIQUES TRAITÉS PAR INHIBITEURS DE SGLT2 (GLIFOZINES) ?	5
IV- FINASTERIDE (Propécia®, Chibro-Proscar® et leurs génériques) DE NOUVELLES DONNÉES CONCERNANT LE RISQUE DE DÉPRESSION ET D'IDÉES SUICIDAIRES	5
V- RISQUE D'OSTÉOPOROSE (ET DE FRACTURES) ET CORTICOÏDES TOPIQUES CUTANÉS	6
VI- RISQUE DE MORT SUBITE ET DE TROUBLES DU RYTHME VENTRICULAIRE SOUS DOMPÉRIDONE (Motilium® et ses génériques)	6
VII- LES MÉDICAMENTS EN CAUSE DANS LES NOTIFICATIONS EFFETS INDÉSIRABLES D'ÉVOLUTION FATALE	7
VIII- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	8

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 MÉDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

1- Recommandations de l'ANSM pour renforcer la sécurité d'emploi de l'isotrétinoïne

De nouvelles recommandations de l'ANSM viennent d'être diffusées dans le but de réduire les risques d'une part de toxicité fœtale, d'autre part de troubles psychiatriques concernant ce médicament indiqué dans le traitement de l'acné sévère résistante à des doses appropriées des traitements habituels avec antibiotiques systémiques et traitement topique (jamais en première intention) (Curacné®, Procuta®, Contracné®, Isotrétinoïne Acnétrait®, ex RoAccutane). La prescription initiale est réservée à un dermatologue avec renouvellement non restreint.

La première recommandation concerne la prescription initiale avec deux consultations :

- une première d'information sur les bénéfices et les risques liés au traitement,
- la seconde pour recueillir l'accord en s'assurant de la bonne compréhension des risques associés au traitement, de la vérification de la mise en place d'une contraception chez la femme en âge de procréer. C'est alors que la prescription pourra être réalisée.

La seconde recommandation concerne le caractère approprié de la contraception. En cas de contraception orale, une contraception d'urgence et des préservatifs doivent être prescrits systématiquement. La contraception recommandée repose soit sur un dispositif intra-utérin, soit sur l'association contraception orale (estropro-

gestative ou progestative) et préservatif.

La 3^{ème} recommandation est le caractère mensuel du suivi médical chez les femmes comme chez les hommes avec la recherche de signes évocateurs de troubles psychiatriques (troubles dépressifs, anxiété, tendance agressive, changements d'humeur, idées suicidaires...).

ANSM. Traitement de l'acné sévère : premières recommandations pour améliorer la sécurité d'utilisation de l'isotrétinoïne. 5 mai 2021.

2- Xylocard® (lidocaïne i.v). Attention à l'expression des doses (concentration ou quantité totale dans une ampoule ou un flacon)

Des cas de surdosage (dont un d'évolution fatale) en lidocaïne administrée en i.v. (Xylocard® dans la prévention et le traitement des troubles du rythme ventriculaire menaçant le pronostic vital notamment à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde) ont été rapportés et apparaissent liés à une confusion entre concentration en mg/mL et la quantité totale par ampoule/flacon. L'étiquetage va être revu pour éviter ce type d'erreur. (Xylocard® 20 mg/mL dans des ampoules de 5 mL = 100 mg de lidocaïne par ampoule, Xylocard® 50 mg/mL dans des flacons de 20 mL = 1000 mg par flacon).

ANSM. Xylocard, chlorhydrate de lidocaïne anhydre -20 mg/ml et 50 mg/mL. Rappel des quantités totales de principe actif pour éviter les erreurs médicamenteuses à l'origine de sur-

dosages. 06/04/21. Mis à jour le 13/04/21.

3- Laroxyl 40 mg/mL en solution buvable. Dispositif compte-gouttes remplacé par seringue doseuse pour éviter les erreurs médicamenteuses

Depuis le 29/03/21. Le dispositif compte-gouttes est remplacé par une seringue doseuse graduée en mg. Il convient maintenant de remplacer sur l'ordonnance de prescription goutte par mg (1 goutte = 1 mg).

ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Laroxyl 40 mg/ml, solution buvable : changement du dispositif d'administration pour diminuer le risque d'erreur médicamenteuse. 16/04/2021.

4- Risque majoré d'angioedème sous inhibiteurs de DPP-4 (gliptines) chez les patients traités par IEC

A la suite de notifications de cas d'angioedèmes sous vil-dagliptine, effet indésirable connu mais très rare avec cette classe d'antidiabétiques mais aussi au niveau des muqueuses intestinales (douleurs abdominales aiguës, diarrhée...), l'Agence du Médicament de Nouvelle Zélande rappelle le risque de cette association de deux médicaments susceptibles d'inhiber la dégradation de peptides comme la bradykinine et la substance P. Ces cas étaient survenus chez des patients traités au long cours sous IEC et n'ayant jusque là jamais présenté de manifestations d'angioedème. Ces angioedèmes

peuvent se manifester au niveau des lèvres, de la langue et des voies aériennes supérieures mais aussi au niveau des muqueuses intestinales (douleurs abdominales aiguës, diarrhées...).

Medsafe. Vildagliptin and ACE inhibitors. Increased risk of angioedema, mars 2021.

5- Lamotrigine (Lamictal®), la FDA communique sur un risque de cardiotoxicité et demande sa réévaluation

L'agence américaine du médicament (FDA) demande la réalisation avec la lamotrigine d'études in vitro pour réévaluer le risque de troubles du rythme lequel a été rapporté dans des études cliniques récentes. Ceux-ci étaient mis en évidence chez des patients présentant avec ce médicament des douleurs thoraciques, des syncopes voire des arrêts cardiaques.

Ce médicament est indiqué dans le traitement d'épilepsies partielles ou généralisées et dans la prévention des épisodes dépressifs associés à des troubles bipolaires.

La FDA demande dans l'immédiat de s'interroger sur le rapport bénéfice-risque du médicament. Elle indique que le risque de troubles du rythme sévères pouvant mettre en jeu le pronostic vital ont été rapportés chez des patients présentant une insuffisance cardiaque, une valvulopathie, une cardiopathie congénitale ou plusieurs facteurs de risque de coronaropathie.

FDA. Studies show increased risk of heart rhythm problems with seizure and mental health medicine lamotrigine (Lamictal) in patients with heart disease. Internet document : 31 mars 2021. Available from : [URL:https://www.fda.gov/drug](https://www.fda.gov/drug)

[s/studies-show-increased-risk-heart-rhythm-problems-seizure-and-mental-health-medicine-lamotrigine.](https://www.fda.gov/drugs/development-revision-process/clinical-occurring-adverse-effects/studies-show-increased-risk-heart-rhythm-problems-seizure-and-mental-health-medicine-lamotrigine)

II- SUIVI DES EFFETS INDÉSIRABLES POTENTIELLEMENT LIÉS AUX VACCINS CONTRE LA COVID-19

Chaque semaine, est diffusée par l'ANSM sur son site internet (<http://ansm.sante.fr>) une synthèse des données de pharmacovigilance qui ont pu être rassemblées et analysées depuis le début de la vaccination anti-Covid 19. Dans les points de situation du 23 et 30/04 et 07/05/2021 (1, 2,3) est fait état :

- Pour le **vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNtech** de 16 943 cas d'effets indésirables depuis le début de la vaccination (sur 15 813 000 injections), la plupart étaient attendus et non graves dont essentiellement les syndromes pseudo-grippaux surtout après la 2^{ème} dose et quelques cas d'élévation transitoire de la pression artérielle (signal confirmé à l'Europe). Dans le point de situation du 30/04, il est fait état de cas de myocardites signalés en Israël. En France, depuis le début de la vaccination, 5 cas ont été notifiés mais avec insuffisamment d'éléments pour conclure au rôle du vaccin. De tels cas feront l'objet d'un suivi spécifique. Dans le point du 7/05, il est fait état de nouveaux cas de pancréatites s'ajoutant à d'autres enregistrés auparavant (signal considéré potentiel qui sera partagé au niveau européen). Il en est de même pour des cas de syndromes de Guillain-Barré.

- Pour le **vaccin Moderna**, 1 567 cas (pour 1 769 000 injections depuis le début de la vaccination pour l'essentiel des réactions locales retardées non graves (douleurs, érythème, prurit au site d'injection survenus dans un délai moyen de 8 jours) et des hypertensions artérielles : ces deux signaux étant maintenant confirmés à l'Europe.

- Pour le **vaccin Vaxzévria d'Astra Zénéca** (10^{ème} rapport de suivi par les CPRV d'Amiens et Rouen 13 383 cas d'effets indésirables (sur plus de 3 855 000 injections). Les signaux confirmés concernant ce vaccin sont :

- d'une part les syndromes pseudo-grippaux souvent intenses (hyperthermie, courbatures, céphalées) avec la recommandation par l'ANSM de la prise de paracétamol à la dose la plus faible et la durée la plus courte possible (signal confirmé à l'Europe)

- d'autre part des cas de thrombose (au niveau cérébral, splanchnique ou multisite), pouvant être associé à une thrombopénie ou à une CIVD isolée ou associée à une embolie pulmonaire (30 cas enregistrés dont 9 décès). Ce risque thrombotique

atypique, mais s'il est très rare est considéré comme confirmé à l'Europe et a été inclus dans le RCP de VaxZeyria.

Depuis le 24 avril, a débuté en France chez les personnes âgées de plus de 55 ans la vaccination par le vaccin Janssen, vaccin à vecteur viral comme celui d'Astra-Zénéca. 39 000 injections avaient été réalisées à la date du 29 avril.

L'EMA avait confirmé le 20/04 la possibilité d'un risque avec ce vaccin de l'apparition de caillots sanguins inhabituels (de localisation similaire à celle observée avec le vaccin d'Astra Zénéca comme les sinus veineux cérébraux et veines splanchniques) et association à une thrombopénie et demandé que la possibilité (très rare) de cet effet indésirable figure dans le RCP avec une mise en garde des professionnels de santé en cas de survenue de signes évocateurs de thromboembolisme et en cas de thrombopénie (3). Il a en effet été signalé 8 cas de telles thromboses de localisations inhabituelles avec thrombopénies survenues dans les 3 premières semaines après la vaccination et essentiellement chez des femmes aux USA dont 1 mortel (tous les cas avant l'âge de 60 ans).

Une lettre aux professionnels de santé a été diffusée par l'ANSM pour signaler ce risque, rappeler les signes et symptômes justifiant une prise en charge médicale immédiate et l'absence de facteur de risque de survenue d'un tel effet indésirable.

- (1) ANSM. Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la COVID-19. Période du 09/04/2021 au 15/04/2021. Publié le 23/04/2021.
- (2) ANSM. Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la COVID-19. Période du 16/04/2021 au 22/04/2021. Publié le 30/04/2021
- (3) EMA. COVID-19 vaccin Janssen : EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets.20/04/2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>.
- (4) ANSM. COVID-19 vaccine Janssen : lien entre le vaccin et la survenue de thromboses en association avec une thrombocytopenie 23.04.2021.

III- QUELS SONT LES FACTEURS QUI PEUVENT FAVORISER LA SURVENUE D'ACIDOCÉTOSE CHEZ LES DIABÉTIQUES TRAITÉS PAR INHIBITEURS DE SGLT2 (GLIFOZINES) ?

Nous avons évoqué dans le VigipharmAmiens de septembre 2020 le risque d'acidocétose sous inhibiteurs du co-transport sodium-glucose de type 2 (SGLT2) dont le premier représentant a été mis sur le marché dans le diabète de type 2 l'an dernier (dapaglifozine Forxiga® et son association à la metformine, Xigduo®). Les acidoses sous ces médicaments ont la particularité de ne pas être associés à une hyperglycémie marquée, parfois observées à un contrôle glycémique satisfaisant.

Une revue de la littérature (1) fait état de ces circonstances pouvant favoriser la survenue d'une acidocétose sous un tel traitement :

- **Différents états pathologiques** : pneumopathies, pancréatites associées à une hypertriglycéridémie, ileus paralytique, infections urinaires,

- **Suites post-opératoires** si le traitement n'a pas été interrompu dans les 3 jours précédant une chirurgie avec anesthésie générale,
- **Réduction des apports caloriques,**
- **Consommation d'alcool.**
- **Des facteurs génétiques** pourraient également être en cause pour favoriser cette complication.

A noter par ailleurs en faveur de ces médicaments la mise en évidence récente d'un bénéfice vis-à-vis du pronostic de l'insuffisance cardiaque et de l'atteinte rénale associées au diabète.

Bamgboye AO et coll. Predisposing factors for the development of diabetic ketoacidosis with lower than anticipated glucose levels in type 2 diabetes patients on SGLT2 inhibitors. Eur J Clin Pharmacol 2021 ; 77 : 651-7.

IV- FINASTERIDE (Propécia®, Chibro-Proscar® et leurs génériques) DE NOUVELLES DONNÉES CONCERNANT LE RISQUE DE DÉPRESSION ET D'IDÉES SUICIDAIRES

Le finastéride (inhibiteur de l' α -réductase qui transforme la testostérone en DHT (dihydrotestostérone) est indiqué chez l'homme uniquement dans deux indications, l'alopecie androgénétique à la dose de 1 mg (Propécia® et ses génériques) et le traitement des symptômes associés à l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). La notion de dépression possible avec la forme 5 mg et figurant dans son RCP a fait l'objet d'une information de l'ANSM en octobre 2017 indiquant que ce risque existait également avec la forme 1 mg. Des troubles de la fonction sexuelle (troubles de l'éjaculation et baisse de libido) étaient également rapportés.

Fin 2020, était publiée une étude cas-non cas portant sur les données de la base de pharmacovigilance de l'OMS (Vigibase) jusqu'en juin 2019 (1). Il était enregistré dans cette base 2926 cas de dépression ou anxiété (risque évalué à + 63 %) et 356 de comportements suicidaires. Pour ces derniers, le risque concernait davantage les idées suicidaires plus que les tentatives de suicides ou les suicides proprement dits apparaissant multiplié par 5.

Il était par ailleurs conclu que l'existence de troubles sexuels pouvait être en cause dans la survenue des manifestations dépressives. Il n'était pas retrouvé le même signal avec d'autres médi-

caments ayant les mêmes indications minoxidil (pour l'alopecie) et tamsulosine (pour l'hypertrophie bénigne de la prostate), ni même pour un autre médicament ayant le même mécanisme d'action (dutastéride, Avodart®). Un biais potentiel pour ces différences est possiblement la médiatisation de ce risque.

Plus récemment (2), une revue des données de la littérature rassemblait 14 études cliniques publiées entre 1990 et 2020 (102 520 patients ayant reçu le finastéride (en moyenne pendant 32 mois) contre 96 934 témoins n'en ayant pas reçu. Il est confirmé un risque significatif de troubles dépressifs sous finastéride avec surtout une augmentation du nombre d'idées suicidaires (24 % en cas d'exposition au finastéride contre 1,92 % chez les témoins). Un risque était également rapporté dans cette étude de troubles sexuels sous finastéride.

Dans une mise à jour de son information sur le sujet, l'ANSM faisait état de la rédaction prochaine d'un document destiné aux patients traités par finastéride ou chez qui ce traitement est envisagé (3).

(1) Nguyen DD et coll. Investigation of suicidality and psychological adverse events in patients treated with finasteride. JAMA Dermatology 2020. URL : <http://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.3385>.

(2) Pompili M et coll. Depression associated with finasteride treatment. J Clin Psychopharmacol 31 mars 2021. URL : <http://doi.org/10.1097/JCP>.

(3) ANSM. Finastéride : rappel sur les risques de troubles psychiatriques et de la fonction sexuelle 01/02/2019. Mis à jour le 31/03/2021.

V- RISQUE D'OSTÉOPOROSE (ET DE FRACTURES) ET CORTICOÏDES TOPIQUES CUTANÉS

Ce risque (dose-dépendant) est confirmé dans l'évaluation d'une cohorte de 723 251 patients évalués rétrospectivement au Danemark (1). Ces patients avaient été suivis entre 2003 et 2017, d'âge moyen 52,8 ans. L'exposition aux dermocorticoïdes était définie sur la base des prescriptions avec évaluation de l'importance de l'exposition des patients à ces substances par calcul de doses cumulatives converties en équivalent de furoate de nométasone.

Pour les plus faibles doses cumulatives, le risque d'ostéoporose est de 36,7/10 000 patients-années, augmentant régulièrement en fonction de ces doses. Il en est de même pour celui de fractures ostéoporotiques augmentant jusque 122/10 000 patients-années.

Les auteurs concluent à la nécessité pour les prescripteurs de prendre en compte ce risque et à envisager des alternatives thérapeutiques aux dermocorticoïdes chez les patients nécessitant l'administration de tels médicaments en cas de nécessité du recours à des dermocorticoïdes de forte activité anti-inflammatoire sur des territoires cutanés étendus et pendant des durées de traitement prolongées. Il convient alors de réaliser une évaluation initiale du risque d'ostéoporose et envisager si nécessaire un traitement préventif.

Egeberg A et coll. Association of potent and very potent topical corticosteroids and the risk of osteoporosis and major osteoporotic fractures. JAMA Dermatology 20 jan 2021. URL : <http://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.4968>.

VI- RISQUE DE MORT SUBITE ET DE TROUBLES DU RYTHME VENTRICULAIRE SOUS DOMPÉRIDONE (Motilium® et ses génériques)

Ce risque est confirmé par les résultats d'une analyse des données de la littérature disponibles jusqu'en décembre 2019. Ont été sélectionnées 8 études (en ne retenant que celles où le risque de biais pouvant être considéré comme négligeable) dont 6 études cas/contrôle, chacune portant sur au moins 1000 patients âgés de plus de 18 ans. Ces études concernaient au total 480 395 patients. La dompéridone était contrôlée soit vis-à-vis d'un traitement, soit par métopropramide associé ou non à un IPP ou vis-à-vis de l'absence du traitement. Il ressort de cette analyse que le risque de mort subite et de trouble du rythme ventriculaire est augmenté de 60 % essentiellement dans les études comparant la dompéridone à l'absence de traitement anti-émétique. Ce risque est d'autant plus grand que la dose de dompéridone est importante et que les patients sont plus âgés. Il convient de prendre en compte ce risque, comme celui de troubles extrapyramidaux avec le métopropramide. Une grande attention s'impose particulièrement en cas de pathologie cardiaque associée, d'hypokaliémie, de prise d'autres médicaments pouvant allonger l'intervalle QT, de médicaments pouvant avoir un effet inhibiteur enzymatique (la

prise concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 étant contre-indiquée car majorant de façon importante les concentrations circulantes de dompéridone).

Ou LB et coll. Domperidone and the risks of cardiac death and ventricular arrhythmia : a systematic review and meta-analysis of observational studies. Br J Clin Pharmacol 2021. Doi:10/1111/bcp.14737.

VII- LES MÉDICAMENTS EN CAUSE DANS LES NOTIFICATIONS EFFETS INDÉSIRABLES D'ÉVOLUTION FATALE

C'est ce qu'a recherché l'équipe du CRPV de Toulouse (1). Pour ce faire, a été analysée la base de données mondiale des cas de pharmacovigilance de l'OMS entre le 1/1/2010 et le 31/12/2019. 43 685 effets indésirables d'évolution fatale ont été identifiés parmi plus de 3 millions de cas retenus pour cette évaluation soit un peu plus de 1 % des cas notifiés. Ces cas sont rapportés de façon prédominante chez des patients âgés de plus de 75 ans. Les 3 classes thérapeutiques les plus souvent en cause sont les médicaments anticancéreux/immuno modulateurs suivis par les médicaments du système nerveux et les médicaments cardiovasculaires. Sur le plan des principes actifs, les 3 plus souvent en cause sont le dénosumab (anticorps monoclonal inhibiteur des ostéoclastes Prolia®, Xgéva®) le lénalidomide (Revlimid®) et le thalidomide, immuno-modulateur anticancéreux. Les cas d'évolution fatale sont plus fréquents chez les patients âgés de plus de 65 ans.

En dessous de l'âge de 65 ans, les 3 principaux médicaments en cause sont différents avec pour trois principes actifs les plus souvent en cause sont la clozapine (Leponex®) du fait du risque d'agranulocytose, le bévacicumab (Avastin®) anticorps monoclonal anti-VEGF dont les indications sont cancérologiques et l'oxycodone (Oxynorm®, Oxymormoro®, Oxycontin® LP, Oxsynia®...) agoniste morphinique puissant (fréquence particulière aux USA dans le cadre des « crises opioïdes » avec risque d'arrêt cardio-respiratoire).

Pour les médicaments cardiovasculaires les deux médicaments les plus souvent en cause sont le bosentan (Tracleer®) et le macitentan, antagonistes de l'endothéline indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Les auteurs évoquent le rôle de la gravité de la maladie sous-jacente qui peut favoriser l'évolution fatale d'un effet indésirable médicamenteux (biais d'indication). La même interprétation peut être du reste faite pour les médicaments anti-néoplasiques.

Dans cette étude, une analyse a été réalisée par continents et par pays. Pour l'Europe, c'est la clozapine qui arrive en tête. En France, les trois médicaments en tête dans ce classement sont la méthadone, le sacubutril/valsartan (Entresto®) indiqué dans l'insuffisance cardiaque sévère et en

3ème position la buprénorphine (Temgésic®, Subutex®...).

Ces données doivent être interprétées avec prudence, dépendant de la notification et étant très variables d'un pays à l'autre.

Ce type d'analyse peut aussi être envisagé par type d'effet indésirable. Ainsi, a été rapportée récemment l'analyse des cas de DRESS syndromes notifiés au système US de pharmacovigilance (FAERS FDA Adverse Event Reporting) (2). L'évolution des DRESS syndromes notifiés aux USA est fatale dans 6,9 % des cas, mais les cas d'évolution fatale sont probablement plus volontiers notifiés que les cas d'évolution favorable. Les cas d'évolution fatale de ce syndrome d'hypersensibilité avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques sont rapportés pour 56 % avec les 5 médicaments suivants (et par ordre), l'allopurinol (Zyloric®,...), la vancomycine, la lamotrigine (Lamictal®), la carbamazépine (Tégréto®) et le cotrimoxazole (Bactrim®...).

(1) Montastruc JL et coll. Fatal adverse drug reactions : A worldwide perspective in the World Health Organization database. Br J Clin Pharmacol 2021 doi : 10.1111/bcp.14851.

(2) Bluestein S et al. A review of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). 2021 Annual Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Abst. 034, 26 Feb 2021.

ADALIMUMAB (Humira®,...)

Insuffisance cardiaque
Rapportée chez une patiente âgée de 32 ans chez qui ce traitement avait été introduit pour une maladie de Crohn n'ayant pas répondu à une corticothérapie. Une échocardiographie réalisée avant l'introduction n'avait pas mis en évidence de dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection > 55 %). Huit semaines après l'introduction de ce traitement anti-TNF alpha, hospitalisée pour aggravation progressive d'une dyspnée apparue 3 semaines plus tôt avec oedèmes des membres inférieurs.

L'échocardiographie alors réalisée objective une FEVG < 20 % avec une dilatation majeure de la cavité ventriculaire gauche. Le traitement anti-TNF alpha est alors interrompu avec mise en place d'un traitement de l'insuffisance cardiaque. Evolution favorable dans les 4 semaines avec récupération d'une contractilité ventriculaire gauche satisfaisante. *Keating E et al. De novo Anti-TNF- α -induced Congestive Heart Failure in a Patient With Turner Syndrome and Crohn's Disease. Inflammatory Bowel Diseases. 19 nov 2020;26(12):e161-e162.*

DOI :10.1093/ibd/izaa176

AMIODARONE (Cordarone®)

Hémorragie alvéolaire
Série de deux cas (une patiente âgée de 70 ans et un patient de 54 ans) traités par amiodarone depuis respecti-

vement 5 mois et 3 semaines pour trouble du rythme supra-ventriculaire. Dans les 2 cas hypoxie et dyspnée. Opacités en verre dépoli au scanner à haute résolution. Lavage broncho-alvéolaire retrouvant des macrophages alvéolaires chargés en hemosidérine et macroscopiquement hémorragique dans le 2ème cas. Association dans l'un des cas à un traitement anticoagulant (apixaban). Arrêt dans les 2 cas de l'amiodarone, le traitement anticoagulant étant continué dans le deuxième cas associé à une corticothérapie. Evolution favorable. *Papanikolaou IC et al. Amiodarone and diffuse alveolar hemorrhage. Advances in Respiratory Medicine. 2020;88(2):169-171.*

ATORVASTATINE (Tahor®...)

Myopathie nécrosante
Rapportée chez un patient âgé de 49 ans traité depuis 8 ans par cette statine. Apparition progressive de fatigue, faiblesse et douleurs musculaires. Mise en évidence de taux très élevés de CPK et de transaminases (avec normalité des gamma GT et de la bilirubinémie). Association à une dégradation de la fonction rénale. Arrêt de l'atorvastatine et remplissage vasculaire. Evolution favorable à la fois sur le plan clinique et sur le plan biologique. Mise en évidence à la biopsie musculaire de signes de nécrose musculaire avec infiltration cellulaire. Détection d'anticorps dirigés contre l'HMG-CoA réductase (cible des statines).

Il est conclu à une myopathie auto-immune et un traitement par corticoïdes et immuno-suppresseurs est instauré. *Alzueta N et al. Statin-induced autoimmune myopathy: a case report. Eur J Hosp Pharm. mars 2021;28(2):115-117. DOI :10.1136/ejpharm-2019-002102*

CEFALEXINE (Kéforal®) DRESS syndrome

DRESS syndrome rapporté chez une patiente âgée de 33 ans traitée par cette céphalosporine pour une infection urinaire gravidique. Traitement administré pendant une semaine. Deux semaines après la fin du traitement, éruption maculopapuleuse avec fièvre, tachycardie et hypotension artérielle. Le bilan biologique retrouvait une hyperleucocytose avec hyperéosinophilie marquée et altération du bilan hépatique. Il était mis en évidence par ailleurs une tachycardie avec élévation diffuse des segments ST, épanchements pleuraux et péricardiques. Elévation de troponine et du NT-pro BNP. Du fait de l'aggravation de la dysfonction ventriculaire gauche, réalisation d'une biopsie cardiaque qui mettait en évidence des foyers de nécrose myocardique avec infiltration par des éosinophiles. La biopsie cutanée retrouvait des infiltrats lymphocytaires périvasculaires au niveau du derme. Traitement par corticothérapie à fortes doses. Evolution rapidement favorable. *Machnikowski N et al. Acute necrotizing eosinophilic myocarditis as a manifestation of*

DRESS caused by cephalixin during pregnancy. Clin Exp Dermatol. mars 2021;46(2):403-406.
DOI:10.1111/ced.14450

DOXYCYCLINE (Doxy®, Toléxine®,...)

Hypertension intracrânienne

Cas rapporté chez une patiente âgée de 55 ans présentant une maladie de Lyme chez qui un traitement par doxycycline avait été instauré une semaine plus tôt. Apparition de céphalées, vision floue et douleurs oculaires. Diagnostic initialement posé d'uvéite traitée par corticothérapie locale. Malgré ce traitement, aggravation progressive de la symptomatologie. Réalisation alors d'un bilan avec mise en évidence d'une hypertension intracrânienne. Après un bilan complet, la responsabilité de la doxycycline est évoquée et ce traitement interrompu. Persistance à distance cependant de troubles visuels. Diagnostic à savoir

évoquer.
Campetti D et al. Doxycycline-induced idiopathic intracranial hypertension in a patient with Lyme disease. Journal of the American Academy of Physician Assistants. mars 2021;34(3):35-37.
DOI:10.1097/01.JAA.0000731504.17394.29

DULOXÉTINE (Cymbalta®)

Dystonie aiguë, trismus
Patiente âgée de 40 ans se présentant aux urgences pour survenue brutale de difficultés à parler, ouvrir la bouche, mâcher la nourriture par contracture des masseter. Pas d'antécédent particulier hormis un asthme, une fibromyalgie et un traitement ins-

tauré 5 jours plus tôt par duloxétine. A l'examen, dysarthrie et trismus par blocage de mâchoire. Bilan neurologique par ailleurs sans anomalie. Arrêt de la duloxétine, introduction d'un traitement par diazépam. Résolution très rapide de la dystonie. Rémission complète confirmée à distance. Les médicaments le plus souvent en cause dans le développement de dystonies aiguës sont les neuroleptiques. Pas d'autres cas dans la littérature.

Ohn MH et al. A traumatic trismus induced by duloxetine: an uncommon presentation of acute dystonia. BMJ Case Rep. févr 2021;14(2):e237065.
DOI:10.1136/bcr-2020-237065

ISOTRETINOÏNE (Contractné®, Curacné®, Procuta®...)

Acné fulminante

Chez un garçon de 13 ans traité depuis 30 jours pour acné faciale chez qui celle-ci s'est nettement aggravée avec apparition d'ulcérations hémorragiques, de croûtes, nodules et sécrétions blanchâtres en particulier au niveau du torse. élévation de protéine C réactive. Arrêt du traitement et antibiothérapie associée à une corticothérapie. Evolution ensuite favorable. Réaction paradoxale, les rétinoïdes étant le traitement de référence des acnés sévères.
Fakih A et al. Acne fulminans induced by a low dose isotretinoin: case report and review of the literature. Dermatology Online Journal. 2020;26(12).

ITRACONAZOLE (Sporanox®)

Erythème polymorphe

Décrit chez une patiente âgée de 19 ans traitée pour une infection fongique à *Tinea manuum*. Après 5 jours de ce traitement, éruption cutanée des zones photo-exposées, macules érythémateuses avec papules oedémateuses apparues quelques jours plus tôt. Pas de prise d'autre médicament. Photo-test positif. Arrêt du traitement par itraconazole et traitement corticoïdes. Dans les 3 semaines, disparition de l'érythème. Trois mois plus tard, réalisation d'un photo-test négatif.

Patri A et al. Itraconazole-induced photodistributed erythema multiforme. Dermatologic Therapy [Internet]. mars 2021 [cité 22 avr 2021];34(2). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.14901> DOI:10.1111/dth.14901

LEVÉTIRACÉTAM

(Keppra®, Levidcen®) Rhabdomyolyse

Cas rapporté chez un homme de 22 ans traité par lévétiracétam i.v. aux urgences après une crise convulsive tonico-clonique généralisée. Relais ensuite de ce médicament per os. Huit heures après l'instauration du traitement par lévétiracétam, mise en évidence d'une élévation modérée des créatine kinase, attribuée à la crise convulsive. Remplissage vasculaire et suivi des CPK qui sont retrouvés augmenter progressivement pour atteindre des taux très élevés sans nouvelle crise convulsive. Mise en évidence d'une élévation de la myoglobulinémie sans atteinte de la fonction rénale. Le reste du bilan biologique était normal. Baisse des taux de CPK dans la journée qui suivait

l'arrêt du lévétiracétam puis normalisation de ceux-ci. *Moimuddin IA. Suspected levetiracetam induced rhabdomyolysis. A case report and literature review. American Journal of Case Reports. 2020;(21):1-4.*

LINEZOLIDE (Zyvoxid®)

Acidose lactique

Cas d'une patiente âgée de 64 ans recevant cet antibiotique (de la famille des oxazolidinones) dans le cadre de la prise en charge d'un sepsis sur pneumopathie sous ventilation. Dans les deux jours suivant l'introduction de cet antibiotique alors que les autres traitements étaient inchangés, apparition d'une acidose avec élévation des lactates à 3,9 puis 7,2 mmol/l avec baisse des bicarbonates. Arrêt du linézolide et normalisation rapide de la lactatémie. Hormis la metformine, peu de médicaments peuvent induire des acidoses lactiques (cas avec des antirétroviraux). Fait partie des effets indésirables connus avec le linézolide le plus souvent cependant dans le cadre de traitements prolongés.

Ghandour M et al. Linezolid-induced lactic acidosis. American Journal of Therapeutics. janv 2021;1-3.

LISINOPRIL (Zestril®,...)

Angioedème de l'intestin grêle

Rapporté chez un patient âgé de 53 ans traité au long cours (7 ans) par cet IEC (associé à de l'hydrochlorothiazide) pour une hypertension artérielle. Apparition brutale de douleurs abdominales intenses avec hyperthermie, nausées, vomissements et sensation de tension intra-abdominale. Dia-

gnostic d'obstruction de l'intestin grêle au scanner avec oedème des parois de celui-ci. Prise en charge initial en réanimation. Evolution favorable avec normalisation de l'imagerie intestinale. Localisation particulière de manifestations d'angioedème (par accumulation de bradykinine sous IEC). *Melendez M et al. ACE inhibitor-induced angioedema causing small bowel obstruction. Journal of the American Academy of Physician Assistants. août 2020;33(8):28-31. DOI:10.1097/01.JAA.0000668864.61980.c0*

MESALAZINE (Salazopyrine®)

Pancréatite aiguë

Rapportée chez un patient âgé de 25 ans traité par mésalazine (aucun autre traitement) pour une recto colite hémorragique avec efficacité sur la symptomatologie mais apparition de douleurs abdominales, fièvre, nausées, vomissements. Examen clinique sans particularité hormis douleurs aggravées par la palpation de la région épigastrique. Bilan biologique mettant en évidence une hyperleucocytose et surtout une hyperlipasémie (8 N). Scanner abdominal sans particularité. Evolution favorable après arrêt de la mésalazine. A distance, reprise de ce traitement et réapparition rapide des douleurs abdominales et de nausées avec biologiquement réélévation de la lipasémie.

Correia JP et al. Mesalazine-induced acute pancreatitis: a rare adverse reaction but with important therapeutic implications in ulcerative colitis. European Journal of Gastroenterology & Hepatology.

avr 2021;33(4):595-595. DOI:10.1097/MEG.0000000000001901

PEMBROLIZUMAB

(Keytruda®)

Lupus cutané

Cas rapporté chez une patiente âgée de 62 ans recevant cet anti-PD1 pour un cancer du poumon non à petites cellules. Après 27 cures, majoration des doses par cure (375 mg toutes les 8 semaines au lieu de 125 toutes les 3 semaines) pour réduire le nombre des prises en charge médicale dans le contexte de pandémie Covid-19. Après 2 cures avec la dose majorée, altération de l'état général, éruption cutanée avec formation rapide de plaques papulo-squameuses annulaires en particulier au niveau des zones photo-exposées. Biopsie cutanée concluant à un lupus cutané subaigu. Evolution favorable après arrêt du traitement de corticothérapie locale et systémique et hydroxychloroquine. Amélioration progressive des lésions cutanées.

Andersson NW et al. Late onset of subacute cutaneous lupus erythematosus following pembrolizumab therapy. European Journal of Cancer. mars 2021;145:168-170. DOI:10.1016/j.ejca.2020.12.017

PIPERACILLINE/TAZOBACTAM (Tazocilline®)

Thrombopénie

Série de 3 cas de thrombopénie avec mise en évidence d'anticorps anti-plaquettaires apparue dans les premières semaines d'un traitement par pipéracilline-tazobactam (pour des infections sévères). Elimination d'une TIH et mise

en évidence d'anticorps dirigés contre les plaquettes et dépendant de la pipéracilline et de l'un de ses métabolites (pas d'anticorps dépendant du tazobactam). Evolution favorable de la numération plaquettaire après arrêt de la pipéracilline-tazobactam.

Chen S et al. Piperacillin-dependent anti-platelet antibodies are a relevant, easy to confirm differential diagnosis in patients with rapid-onset thrombocytopenia. Br J Haematol. sept 2020;190(5):e320-e321.

DOI:10.1111/bjh.16899

TERBINAFINE

(Lamisil@...)

Pustulose exanthématique aiguë généralisée

PEAG rapportée chez une patiente âgée de 44 ans traitée depuis 4 jours pour onychomycose des pieds par terbinafine par voie orale (pas d'autre prise médicamenteuse). Pas d'antécédent allergique de pathologie auto-immune. Lésions initialement au niveau du thorax d'extension rapide avec au bout de 24 h atteinte de 45 % de la surface corporelle. Pas d'atteinte muqueuse. Atteinte cutanée sévère avec des sensations de brûlures. Fièvre apparue secondairement, aggravation des lésions cutanées avec aspect de nécrolyse épidermique toxique. Arrêt de la

terbinafine et examen bactériologique au niveau des pustules négatif. La biopsie cutanée confirmait le diagnostic de PEAG. Régression des lésions après une quinzaine de jours d'hospitalisation. Des effets indésirables cutanés sévères ont été rapportés de façon exceptionnelle avec cet antifongique (PEAG ainsi que syndrome de Stevens Johnson, de Lyell...).

Correia B et al. Terbinafine-Induced Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. Journal of Burn Care & Research. 2 févr 2021;irab023. DOI:10.1093/jbcr/irab023