

# VigipharmAmiens



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  
H. Masson  
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

<b>I – INFORMATIONS DE L'ANSM, DES AUTRES AGENCES DU MEDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTÉ ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b>	<b>2</b>
<i>A) Risque de malformations congénitales lors de la prise d'ondansétron (Zophren® et génériques)</i>	2
<i>B) Paracétamol, aspirine et ibuprofène : désormais retirés du libre accès en pharmacie d'officine</i>	2
<i>C) Alpha-amylase (Maxilase® et Alfa-amylase Biogaran conseil®) désormais retirés du libre accès en pharmacie d'officine</i>	2
<i>D) Analyse par le PRAC (Comité de pharmacovigilance de l'EMA) du risque d'encéphalopathie sous ifosfamide, forme en solution (Ifosfamide EG®)</i>	3
<i>E) L'utilisation des vasoconstricteurs oraux disponibles sans prescription médicale doit être sécurisée</i>	3
<i>F) Dernière minute : le tramadol ne peut plus être prescrit que pour 3 mois</i>	3
<b>II – EVALUATION DES CAS DE CYTOPENIES NOTIFIEES SOUS METHOTREXATE UTILISE A FAIBLE DOSE</b>	<b>4</b>
<b>III – GABAPENTINOIDES. LE RISQUE D'INDUCTION DE SYNDROMES PARKINSONIENS CONFIRMÉ PAR DES DONNÉES PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIQUES</b>	<b>6</b>
<b>IV – AUTRES RISQUES AVEC LES GABAPENTINOIDES, QUELQUES DONNEES RECENTES</b>	<b>7</b>
<b>V – RISQUE CARDIO-METABOLIQUE DES ANTI-PSYCHOTIQUES, BILAN ACTUEL DES DONNEES DISPONIBLES</b>	<b>8</b>
<b>VI - REFLETS DE LA LITTERATURE</b>	<b>9</b>

**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 MEDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTÉ ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

### A) Risque de malformations congénitales lors de la prise d'ondansétron (Zophren® et génériques)

Risque maintenant bien documenté même s'il est très faible (3 cas supplémentaires de malformations du visage à type de becs de lièvre et/ou de fente palatine pour 10 000 femmes exposées au cours du 1<sup>er</sup> trimestre). Après évaluation de l'ensemble des données disponibles, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a demandé à ce que ce risque soit inscrit dans le RCP des médicaments contenant cet antagoniste 5-HT<sub>3</sub> dont l'indication est la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique et, selon les formes pharmaceutiques, dans les nausées et vomissements de la radiothérapie et en post-opératoire. Dans une lettre aux professionnels de santé, l'ANSM indique **par mesure de précaution** et dans le cadre de ses indications reconnues, **l'ondansétron ne doit pas être utilisé au cours du premier trimestre de la grossesse**. Il convient pour le prescripteur de s'assurer que les femmes ne sont pas enceintes et que celles qui sont en âge de procréer sont bien informées sur ce risque et sur la nécessité d'une contraception efficace en cas de traitement par l'ondansétron.

ANSM. Ondansétron (Zophren® et génériques) : nouvelles données sur le risque de malformations congénitales après exposition In utero au cours du premier trimestre de grossesse – Lettre aux professionnels de santé 13/12/2019.

### B) Paracétamol, aspirine et ibuprofène : désormais retirés du libre accès en pharmacie d'officine

Nous avons évoqué dans le VigipharmAmiens de septembre/octobre 2019 la recommandation faite par l'ANSM que ces trois médicaments qui sont à prescription facultative ne

soient plus délivrés en pharmacie en libre accès mais **seulement « derrière le comptoir » avec conseil pour leur bonne utilisation par le pharmacien**. Sont rappelées à cette occasion, les règles de bon usage de ces médicaments : doses à ne pas dépasser par prise et par jour, durée maximale recommandée, 3 jours en cas de fièvre, 5 jours pour la douleur, risques particuliers pour certaines populations, rappel de la nécessité pour les AINS de les éviter en cas de varicelle et leur contre-indication à partir du début du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse.

ANSM – Bon usage du paracétamol et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : ces médicaments ne pourront plus être présentés en libre accès. Point d'information 17/12/2019.

ANSM – Décision portant modification de la liste des médicaments de médication officinale mentionnée à l'article R.121-202 du code de santé publique. D. Martin Directeur général. 17/10/2019.

### C) Alpha-amylase (Maxilase® et Alfa-amylase Biogaran conseil®) désormais retirés du libre accès en pharmacie d'officine

Nous avons évoqué dans VigipharmAmiens de novembre 2019 le message de l'ANSM sur la nécessité d'une information des patients sur le risque de réactions d'hypersensibilité ainsi que sur la **nécessité d'arrêt de la prise de ce médicament et la consultation d'un médecin en cas d'apparition d'une éruption, de difficultés respiratoire, d'œdème du visage...** Ces médicaments à prescription facultative ne seront plus à compter du 15 janvier 2020 en libre accès en pharmacie et **passent « derrière le comptoir » délivrés avec les conseils de leur bon usage par le pharmacien** (lequel doit par

ailleurs s'assurer de l'absence d'antécédents d'allergie à l'alpha-amylase).

ANSM – Médicaments à base d'alpha-amylase : accessibles uniquement sur demande aux pharmaciens à compter du 15 janvier 2020 – point d'information 19/12/2019.

#### **D) Analyse par le PRAC (Comité de pharmacovigilance de l'EMA) du risque d'encéphalopathie sous ifosfamide, forme en solution (Ifosfamide EG®)**

Nous avons fait état dans VigipharmAmiens sept-oct 2019 du risque d'encéphalopathie sous ifosfamide, médicament indiqué dans le traitement de plusieurs cancers chez l'adulte et chez l'enfant en particulier des sarcomes des tissus mous et des lymphomes. Ce risque apparaissait plus fréquent avec la forme solution (Ifosfamide EG®) qu'avec la forme poudre (Hoxoloxan®) se manifestant par de la somnolence, de la confusion, du mutisme, de l'agitation, des troubles du comportement et des troubles cérébelleux.

Le PRAC s'est saisi de cette question à la demande de l'ANSM.

Dans l'attente de cette évaluation européenne, il est rappelé qu'une attention particulière s'impose concernant ce risque en particulier chez les patients présentant des **facteurs de risque (administration IV rapide, forte dose cumulative en particulier chez les enfants de moins de 3 ans, insuffisance rénale, néphrectomie ou traitement par des médicaments néphrotoxiques)**. De plus, certaines interactions médicamenteuses augmentent la neurotoxicité de l'ifosfamide comme l'association à l'aprépitant, le phénobarbital et le cisplatine.

ANSM – Ifosfamide : l'Agence européenne des médicaments étudie le signal lancé par l'ANSM sur le risque augmenté d'encéphalopathie avec la forme en solution – Point d'information – 18/12/2019.

#### **E) L'utilisation des vasoconstricteurs oraux disponibles sans prescription médicale doit être sécurisée**

L'ANSM fait état d'une enquête de pharmacovigilance montrant la persistance **d'accidents cardiovasculaires et neurologiques rares mais graves** (infarctus du myocarde, AVC ischémiques) lors de la prise de vasoconstricteurs dont **certaines utilisés par voie orale (à base de pseudo-éphédrine) sont accessibles sans prescription médicale**. L'enquête de pharmacovigilance a montré la fréquence d'un mésusage de ces médicaments : utilisation sur une **durée supérieure à 5 jours, association avec un autre vasoconstricteur utilisé par voie nasale, non respect des contre-indications** telles qu'elles existent dans le RCP et la notice patient.

Une réflexion est en cours et devrait aboutir à une fiche d'aide à la dispensation par le pharmacien ainsi qu'une fiche de recommandation pour les patients.

Médicaments concernés : Actifed (Rhume, Rhume jour et nuit, et LP rhinite allergique), Dolirhume paracétamol, pseudoéphédrine et doxylamine, Humex rhume, Nurofen rhume, Rhinadvil rhume, Rhinadvilcaps rhume, Rhino-reflex, Rhumagrip.

ANSM – l'ANSM souhaite sécuriser l'utilisation des vasoconstricteurs – Point d'information – 17/12/2019.

#### **F) Dernière minute : le tramadol ne peut plus être prescrit que pour 3 mois**

Dans un communiqué rendu public le 16 janvier (1), l'ANSM fait état d'un arrêté publié au Journal Officiel (2) qui limite la prescription des médicaments à base de tramadol à 12 semaines, la poursuite du traitement nécessitant une nouvelle prescription médicale. Cette décision est applicable à la date du 15 avril 2020.

Cette décision fait suite aux données qui se sont accumulées récemment sur le risque de mésusage de cet antalgique opioïde (1<sup>ère</sup> molécule impliquée dans des décès liés à la prise

d'antalgiques devant la morphine ; 2<sup>ème</sup> antalgique faisant l'objet d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie derrière la codéine).

A cette occasion, il est rappelé :

- que le tramadol n'est indiqué que dans le traitement des douleurs modérées à intenses, **mais pas dans celui de la migraine**
- qu'il doit être prescrit pour **des durées les plus courtes possibles**
- que **l'arrêt du traitement doit être progressif** pour éviter tout risque de syndrome de sevrage
- qu'il doit être délivré dans **les plus petits conditionnements possibles adaptés à la prescription.**

Spécialités à base de tramadol :

Tramadol seul : Biodalgic, Contramal, Monoalgic, Monocrioxo, Orozamudol, Takadol, Topalgic, Zamudol, Zumalgic et Tramadol génériques

En association avec du paracétamol : Ixprim, Zaldiar, Tramadol/Paracétamol génériques.

En association avec du dexkétoprofène : Skudexum.

1- ANSM. Tramadol : une mesure pour limiter le mésusage en France. Point d'information. 16.01.2020

2- Arrêté du 13 janvier 2020 fixant la durée de prescription des médicaments à base de tramadol administrés par voie orale. Journal Officiel du 16/01/2020.

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000041405871>

## II – EVALUATION DES CAS DE CYTOPENIES NOTIFIEES SOUS METHOTREXATE UTILISE A FAIBLE DOSE

Le méthotrexate, analogue de l'acide folique, agit comme inhibiteur compétitif de la dihydrofolate réductase et ainsi bloque la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Il est utilisé comme anticancéreux et à faible dose dans le traitement dans la polyarthrite rhumatoïde, la polyarthrite juvénile sévère et active, dans le psoriasis sévère et généralisé de l'adulte, et dans les formes légères et modérées de maladie de Crohn réfractaires ou intolérants aux thiopurines (et, mais hors AMM, dans d'autres maladies inflammatoires sévères). Sa prise se fait **1 fois par semaine** per os (Imeth®, Novatrex®) ou en injectable (SC, IM ou IV) avec seringues préremplies (Imeth® injectable, Métoject®, Nordimet®). Ces doses administrées sont de 7,5 ; 10 ou 15 mg (**1 fois par semaine**) avec augmentations progressives (par paliers de 2,5 ou 5 mg) jusqu'à une dose maximale de 20 à 30 mg/**semaine** suivant l'indication et/ou

la spécialité. Le risque hématologique est bien connu (et attendu) dans les utilisations cancérologiques. Il est par contre faible dans les indications au cours des maladies inflammatoires chroniques du fait des faibles doses utilisées. Il existe cependant et doit être pris en compte du fait de sa gravité potentielle. Il peut s'agir d'anémies, de leuconéutropénies, de thrombopénies de bi- ou de pancytopénies. Celles-ci peuvent survenir précocément (et dans quelques cas fait discuter un mécanisme immuno-allergique) ou à quelque moment que ce soit parfois plusieurs mois ou années après le début du traitement.

Une étude vient d'être publiée qui analyse les cas de cytopénie imputables à la prise de méthotrexate à faible dose enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance sur la période 2006-2016.

433 cas ont été retenus pour cette analyse. Les patients avaient un âge moyen de 70 ans, 69,1 % d'entre eux étant des femmes. L'indication était dans 63,1 % des cas une polyarthrite rhumatoïde, dans 10,6 % un psoriasis ou un rhumatisme psoriasique. Les autres indications lorsqu'elles étaient connues étaient une spondylarthropathie, une vascularite, une connectivite, une maladie inflammatoire digestive.

Dans 169 cas (39 %) le méthotrexate était le seul médicament incriminé.

Dans 57,7 % des cas, l'atteinte hématologique était une **pancytopénie**, dans 16,9 % une **bicytopénie** et dans 25,4 % une **monocytopénie**. Un **décès est survenu chez 30 de ces patientes** pour lesquelles une notification de pharmacovigilance avait été réalisée (**dont 7 % des cas pouvant être associés à une erreur médicamenteuse**).

Lorsqu'une erreur médicamenteuse (19,4 % des cas) était en cause, il s'agissait dans trois quart des cas d'une **prise non pas hebdomadaire mais quotidienne**. A noter 3 erreurs de délivrance (méthotrexate au lieu de **Mé-téoxane**, (siméticone + phloroglucinol, médicament indiqué comme traitement d'appoint des manifestations fonctionnelles intestinales). Une autre erreur retrouvée dans cette étude était la prescription de méthotrexate alors que la **clairance de la créatinine était inférieure à 30 ml/min** (12 % des patients).

Lorsque le rôle potentiel de médicaments associés était signalé, il s'agissait dans un quart de ces cas d'antibiotiques dont au moins un connu pour pouvoir majorer les taux circulants de méthotrexate par inhibition de sa sécrétion tubulaire, rénale, ceux répertoriés comme ayant ces effets étaient bêta-lactamines, glycopeptides, sulfamides antibactériens, ciprofloxacine. Le rôle d'un déficit au long cours en folates pour les atteintes de survenue tardive n'a pas pu être évalué.

**Cette étude confirme le risque d'effets indésirables hématologiques du méthotrexate à**

**faible dose, effets pouvant être d'évolution fatale et qui s'avèrent souvent évitables.**

Au total, il s'agit d'un traitement dont les bénéfices sont importants et pour lequel une attention particulière vis-à-vis d'un risque d'atteinte hématologique s'impose.

Au-delà du risque d'erreur médicamenteuse (essentiellement la prise **quotidienne** et **non hebdomadaire**, risque qui justifie une information claire par les professionnels de santé qui doivent s'assurer que celle-ci est bien comprise par le patient), il convient :

- de réaliser une **surveillance régulière et fréquente de la numération formule sanguine** (1 fois/semaine les 2 premières semaines, puis au bout de 2 semaines, puis tous les mois les 6 mois qui suivent, puis au moins une fois tous les 3 mois en particulier chez les patients âgés ou à fonction rénale altérée.
- de **suivre la fonction rénale** (à contrôler dans toute situation pouvant être à l'origine d'une dégradation de celle-ci en particulier en cas de possibilité d'hypovolémie (vomissements, diarrhées...))
- de **vérifier l'absence d'interaction avant de prescrire un nouveau médicament** ex : sulfométhoxazole-triméthoprime, Bactrim®... qui peut favoriser la carence en folates
- et bien entendu **d'arrêter immédiatement le traitement en cas de diminution significative des leucocytes ou des plaquettes**.

Lalévée S, Lebrun-Vignes B et al Cytopenia induced by low-dose methotrexate : a analysis of 433 cases from the french pharmacovigilance database Eur J Intern Med 2019; 67: 97-101.

### III – GABAPENTINOÏDES. LE RISQUE D'INDUCTION DE SYNDROMES PARKINSONIENS CONFIRMÉ PAR DES DONNÉES PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Les gabapentinoïdes (gabapentine, Neurontin® et prégabaline, Lyrica®), sont indiqués dans le traitement des crises partielles d'épilepsie et dans les douleurs neuropathiques ainsi que, pour la prégabaline, dans les troubles anxieux généralisés. Nous avons évoqué dans VigipharmAmiens de mai-juin 2019 la majoration du risque suicidaire démontré pour la prégabaline dans une étude de cohorte suédoise.

Un autre effet indésirable qui s'avère pouvoir être induit par les gabapentinoïdes est celui de syndrome parkinsonien. Celui-ci a jusqu'à maintenant fait l'objet d'un petit nombre de **cas cliniques** dans la littérature et ne figure pas dans le RCP de ces médicaments. **L'un des premiers cas cliniques publiés est amiénois** (1). Il s'agissait d'une patiente âgée de 58 ans traitée par prégabaline depuis 3 ans pour des manifestations cliniques évocatrices de fibromyalgie avec des doses progressivement majorées jusqu'à 300 mg : 2/jour réduite ensuite à 150 mg : 2/jour en raison de la survenue de quelques secousses myocloniques et d'une prise de poids. Cliniquement, tremblements de repos, bradykinésie, faciès figé, roue dentée... L'arrêt du traitement par prégabaline permet une amélioration très nette de la symptomatologie dès les premiers jours et sa disparition totale au bout de 4 semaines.

L'équipe du CRPV de Toulouse a réalisé une vaste étude pharmaco-épidémiologique utilisant la base de données OMS de pharmacovigilance (enregistrant les notifications de plus de 130 pays), concernant les cas de parkinsonisme rapportés chez des patients de plus de 45 ans entre 2010 et 2018. Étaient exclus les cas associés à des médicaments connus pour pouvoir induire des troubles parkinsoniens (antipsychotiques antagonistes dopaminergiques, flunarizine® (Sibélium®), cinnarizine (ex Sureptil®), métopimazine (Vogalène®...).

Le risque de parkinsonisme sous gabapentinoïdes a été évalué par rapport aux non utilisateurs d'une part et par rapport aux utilisateurs d'autres médicaments pouvant être prescrits dans les douleurs neuropathiques (la principale indication des gabapentinoïdes) à savoir l'amitriptyline (Laroxyl®...) et la duloxétine (Cymbalta®).

Ont été rapportés pendant la période considérée 4 870 cas de parkinsonisme sous prégabaline et 4 925 sous gabapentine (âge moyen dans les 2 cas autour de 63 ans femmes respectivement dans 70 % et 68 % des cas). Les effets les plus fréquemment rapportés étaient des troubles de la marche et des tremblements. Les odds ratio rapportés (ROR) étaient de 2,60 et 2,43 respectivement pour la gabapentine et pour la prégabaline. L'association entre prises de gabapentinoïdes et troubles parkinsoniens comparée à celle avec prises d'amitriptyline ou de duloxétine était significative pour la prégabaline, mais ne l'était pas pour la gabapentine.

Le risque de parkinsonisme induit par les gabapentinoïdes doit être pris en considération. Il convient de **savoir interrompre ces traitements lorsque des manifestations extrapyramidales apparaissent** (et permettre leur disparition en quelques semaines). Les auteurs indiquent que l'on peut s'étonner de la mise en évidence de tels effets indésirables à distance de la mise sur le marché (effets non mis en évidence dans les essais cliniques). C'est dire tout **l'intérêt du suivi des patients dans leur condition naturelle de traitement et de la notification des effets indésirables** lorsqu'ils s'avèrent pouvoir être liés à un médicament du fait de l'absence d'autres explications. Ainsi, le risque de parkinsonisme induit par le valproate, la trimétazidine... n'a été reconnu que très à distance de leur mise sur le marché.

Le mécanisme par lequel ces effets indésirables surviennent n'est pas très clair.

Masmoudi I, Gras-Champel V, Barbieux-Vaquez D, Masmoudi K, Syndrome parkinsonien induit par la prégabaline : à propos d'un cas *Thérapie* 2017 ;72 :395-6

Pacheco-Paez T, Montastruc F, Rousseau V, Lapeyre-Mestre M, Renoux C, Montastruc JL Par-

kinsonism associated with gabapentinoids drugs : a pharmacoepidemiological study *Mov Dis* 2019 Oct 21. Doi :10.1002/mds.27876.PMID :31633228.

#### IV – AUTRES RISQUES AVEC LES GABAPENTINOÏDES, QUELQUES DONNÉES RÉCENTES

A côté des risques évoqués précédemment comme le risque suicidaire (voir *Vigipharma* Amiens mai-juin 2019) ou de parkinsonisme (évoqué dans ce numéro), un certain nombre d'autres risques peuvent survenir.

Pour rappel, les gabapentinoïdes sont des dérivés du GABA sans action directe sur les cibles de celui-ci mais agissant sur l'excitabilité neuronale par interaction avec les canaux calciques voltage-dépendants au niveau présynaptique, aboutissant à une réduction de la libération par les neurones de neuromédiateurs comme les acides aminés excitateurs type glutamate, laquelle peut expliquer les effets thérapeutiques (anti nociceptif, anticonvulsivant).

Les risques des gabapentinoïdes sont à prendre en considération dans un contexte de **consommation en nette progression et de mésusage**. Il apparaît en effet que les prescriptions de gabapentinoïdes ont triplé surtout aux USA et augmentent également en Europe au cours des dix dernières années. Il existe également un signal très fort du **développement depuis le début des années 2010 de cas d'abus et de dépendance** faisant évoquer comme pour les opioïdes, la notion d'une crise des gabapentinoïdes et mettre en place un **sui-  
vi spécifique d'addictovigilance** (1). Une évaluation rétrospective a été menée sur la cohorte EGB (Echantillon Généraliste Bénéficiaire) représentant 1/97 des bénéficiaires de l'Assurance Maladie en France (2).

Une étude pharmaco-épidémiologique récente a évalué 13 869 patients âgés de plus de 18 ans ayant eu un premier remboursement de préga-

baline, gabapentine ou duloxétine (choisie comme comparateur, médicament ayant une indication dans les douleurs neuropathiques) entre 2006 et 2014. Le mésusage était pour l'essentiel défini par une majoration des posologies au-dessus des doses recommandées. Un mésusage est mis en évidence chez 12,8 % des nouveaux utilisateurs de prégabaline (contre 6,6 % pour la gabapentine et 9,7 % pour la duloxétine). Les facteurs associés au mésusage de la prégabaline étaient entre autres l'âge jeune et le nomadisme médical. Ces données concordantes avec d'autres en Europe et plutôt aux USA amènent à se poser la question d'un risque de dépendance aux gabapentinoïdes.

Autre risque associé à l'utilisation de gabapentinoïdes, celui de **troubles respiratoires** (dépression respiratoire) comme rapporté par la FDA en décembre avec sur 49 décès avec ces médicaments, 12 survenus par dépression respiratoire. Par ailleurs, une étude sur la base de données de pharmacovigilance de l'OMS (Vigibase) (3) retrouve une association entre prise de ces médicaments et syndrome d'apnée du sommeil (risque multiplié par 2,61 pour la prégabaline et 2,42 pour la gabapentine). Dans cette étude, étaient également évaluées d'autres médicaments utilisés comme anti-épileptiques mais aucune association n'a été retrouvée pour les différentes molécules en dehors des benzodiazépines considérées comme contrôle positif. Cette constatation est à rapprocher de celle faite avec le baclofène qui est un antagoniste GABA. Donc, **prudence avec les gabapentinoïdes chez les patients ayant des troubles respiratoires du sommeil**.

- (1) Une crise de gabapentinoïdes ? Addictovigilance. Bulletin de l'Association des Centres d'Addictovigilance. Septembre 2019
- (2) Driot D et al Patterns of gabapentin and pregabalin use and misuse : Results of a

- population-based cohort study in France Br J Clin Pharmacol 2019 ; 85 : 1260-9
- (3) Revol B et al Gabapentinoids and sleep apnea syndrome : a safety signal from the WHO pharmacovigilance database Sleep 2019 ; 42; doi: 10.1093/sleep/zsy242.

## V – RISQUE CARDIO-METABOLIQUE DES ANTI-PSYCHOTIQUES, BILAN ACTUEL DES DONNEES DISPONIBLES

L'ANSM avait diffusé fin 2018 un rappel (1) sur la nécessité d'un suivi cardio-métabolique des patients sous anti-psychotiques rappelant un message de 2010 (2) où il était indiqué que ce risque existait chez les patients pour lesquels une indication de médicaments anti-psychotiques existait, mais que celui-ci était **plus fréquent chez les patients traités par des anti-psychotiques de 2<sup>ème</sup> génération et plus particulièrement avec l'olanzapine et la clozapine**. Il était alors clairement recommandé de surveiller chez ces patients, le poids, la glycémie à jeun, le bilan lipidique, la pression artérielle et de prendre en charge, en particulier par des mesures hygiéno-diététiques adaptées, les perturbations de ces paramètres.

En 2018, un travail réalisé sur la base de données de l'Assurance maladie avait mis en évidence un **respect insuffisant de la surveillance biologique des patients traités par des anti-psychotiques**.

Deux publications récentes (3,4) ont analysé des données recueillies sur de larges populations et confirment le risque cardio-métabolique des anti-psychotiques de 2<sup>ème</sup> génération.

Une première étude a été menée sur une base de données allemande évaluant le suivi de patients traités au long cours par des médicaments psychotropes (404 009 patients suivis entre 1993 et 2013). L'incidence des complications cardiovasculaires était la plus importante avec trois antipsychotiques atypiques, clozapine (Leponex®), ziprasidone, prothi-

pendyl (non commercialisés en France) et était la plus faible avec la prométhazine (Phénergan®) et l'aripiprazole (Abilify®).

Une méta-analyse en réseau vient tout juste d'être publiée portant sur 100 essais contrôlés randomisés versus placebo et incluant 25 952 patients d'âge moyen 35 ans, traités en moyenne pendant 6 semaines pour la prise en charge initiale de troubles schizophréniques et confirme le risque avec une incidence très variable d'une molécule antipsychotique à l'autre. **Les profils métaboliques étaient les plus altérés avec l'olanzapine et la clozapine**, ainsi qu'avec la **quiétapine** (Xeroquel®), et les mieux préservés avec l'aripiprazole (Abilify®) et d'autres molécules proches non commercialisées en France. Les perturbations métaboliques étaient les plus marquées chez les patients ayant un poids corporel antérieur excessif, chez les hommes et chez les patients d'origine non caucasienne. Il était également retrouvé une plus grande incidence d'effets indésirables métaboliques chez les patients pour lesquels les troubles schizophréniques s'améliorent (rôle de l'observance thérapeutique alors soulevé).

**Donc, nécessité d'une surveillance particulière de ces patients avec suivi cardio-métabolique adapté, mesures hygiéno-diététiques (et peut-être choix d'un antipsychotiques par rapport à un autre).**

1 ANSM. Antipsychotiques : rappel des mesures de suivi cardio-métabolique. Point d'information 29/10/2018

2. ANSM. Mise au point. Suivi cardiométabolique des patients traités par antipsychotiques. Mars 2010.

3 Friedrich ME et al. Cardiovascular adverse reactions during antipsychotic treatment : Results of AMSP, a drug surveillance program between 1993 and 2013 Int J Neuropsychopharmacol 2019 doi : 10.1093/cjnp/pyz046

4 Pillinger T et al Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology : a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry 2020 ; 7 : 64-77.

## VI - REFLETS DE LA LITTERATURE

### **ADALIMUMAB (Humira®)** **Psoriasis**

Série de 20 patients traités pour psoriasis (dont 6 avec rhumatisme psoriasique) pour lesquels sont décrits soit de nouvelles poussées de psoriasis, soit l'aggravation d'un psoriasis (de types variés érythrodermique, avec pustulose palmoplantaire ou en plaques). Fait partie des réactions paradoxales rapportées avec les anti-TNF : réapparition ou aggravation de symptômes normalement améliorés par le traitement.

Zangrilli A et al. Paradoxical case effects of psoriasis following adalimumab therapy: A case series. *Dermatologic Therapy*. nov 2018;31(6):e12729. DOI :10.1111/dth.12729

### **AMIODARONE (Cordarone®)** **Syndrome de détresse respiratoire aiguë**

Chez un patient âgé de 74 ans coronarien et insuffisant cardiaque chez qui ce traitement était introduit depuis 3 semaines (arythmie complète par fibrillation auriculaire). Hospitalisation en urgence pour insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique. Pas d'amélioration sous ventilation non invasive et nécessité d'une

intubation. A la radio, infiltrats pulmonaires diffus bilatéraux. Au lavage broncho-alvéolaire, macrophages. Nécessité du recours à une trachéotomie. Forme particulière et sévère d'une pneumopathie interstitielle sous amiodarone.

Sharma S et al. Amiodarone toxicity and the acute respiratory distress syndrome. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1 nov 2019;112(11):880-881.

DOI :10.1093/qjmed/hcz096

### **ARIPIPRAZOLE (Abilify®)** **Rétention urinaire**

Chez un enfant de 11 ans, épileptique, avec retard mental, troubles autistiques, troubles cognitifs et psychomoteurs. En raison d'une efficacité insuffisante sur les troubles du comportement avec irritabilité et agressivité, remplacement d'un traitement antérieur par rispéridone par d'aripirazole 5 mg/j. Amélioration des troubles du comportement mais apparition de phénomènes de rétention urinaire, ceci dès la première semaine du traitement. Aggravation progressive des difficultés mictionnelles pendant 3 mois. Il est alors décidé d'interrompre le traitement par aripiprazole

et de reprendre le traitement par rispéridone. Les troubles urinaires disparaissaient alors rapidement. Des difficultés mictionnelles sont surtout rapportées sous antipsychotiques de 1ère génération (rôle de leur effet anticholinergique). Effet de l'aripiprazole rapporté presque exclusivement chez des patients asiatiques (premier cas chez un caucasien). Effet indésirable observé malgré une faible activité sur les récepteurs cholinergiques (effet surtout agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>). Des données expérimentales in vivo et in vitro font état d'autres effets pharmacodynamiques complexes pouvant jouer un rôle avec interférences avec les voies sérotoninergiques, adrénnergiques, cholinergiques...

Boyer MG et al. Urinary retention associated with aripiprazole: Report of a new case and review of the literature. *Therapies*. mai 2018;73(3):287-289. DOI :10.1016/j.therap.2017.09.001

### **AZATHIOPRINE (Imurel®)** **Réactions d'hypersensibilité**

Série rétrospective de 12 cas identifiés dans une cohorte

monocentrique de 290 patients ayant reçu de l'azathioprine entre 1972 et 2017 (9 hommes et 3 femmes âgés de 45-74 ans) dans tous les cas en association avec une corticothérapie et dans le cadre du traitement d'une vascularite systémique associée à une pathologie auto-immune. Avec CRP augmentée. Dans tous les cas, évolution favorable dans la semaine suivant l'interruption du traitement par azathioprine. Il est souligné l'absence d'effet protecteur du corticoïde que les patients prenaient en association avec l'azathioprine. *Hessels AC et al. Azathioprine Hypersensitivity Syndrome in a Cohort of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Patients. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. mars 2019;7(3):1004-1009. DOI:10.1016/j.jaip.2018.10.018*

### **BEVACIZUMAB (Avastin®) Pneumothorax**

Rapporté chez une patiente âgée de 68 ans traitée pour un carcinome colorectal métastatique chez qui un traitement par bévacizumab était associé à une chimiothérapie FOLFOX. Après la 4ème cure, survenue d'une dyspnée avec toux sèche et douleur pleurale. A la radio hydro-pneumothorax touchant 40 % de l'hémithorax droit. Conséquence de l'efficacité antiangiogénique liée aux propriétés anti-VEGF du bévacizumab qui a fait « fondre » une métastase bronchique (effet anti-angiogénique particulièrement efficace sur la micro circulation tumorale). *Alrifai T et al. Pneumothorax following combination chemotherapy with bevacizumab: A case report and review of the literature. mol clin onc. 28 mai 2019;11(2):173-176. DOI:10.3892/mco.2019.1868*

### **BOSENTAN (Tracleer®) Syndrome de fuite capillaire systémique**

Chez un patient âgé de 54 ans traité par cet antagoniste de l'endothéline pour des ulcères digitaux liés à une sclérodémie systémique avec syndrome de Raynaud. Peu après l'introduction du traitement, dyspnée, orthopnée, prise de poids justifiant une hospitalisation au 3e jour du traitement. A l'examen, oedèmes périphériques, épanchements pleural et péricardique. Signes d'hypovolémie intravasculaire à l'échocardiographie avec hypotension, tachycardie, VG hyperkinétique. Biologiquement, hémococoncentration, acidose métabolique, hypoprotidémie sans protéinurie. Remplissage vasculaire par cristalloïde et évacuation de l'épanchement pleural. Evolution favorable dès le 3ème jour.

*Vikse J et al. Systemic capillary leak syndrome following bosentan treatment in a patient with systemic sclerosis. Scandinavian Journal of Rheumatology. 3 sept 2019;48(5):426-427. DOI:10.1080/03009742.2019.1584641*

### **COTRIMOXAZOLE (Sulfométhoxazole-triméthoprime, Bactrim®...)**

#### **Pancréatite aiguë**

Chez un enfant de 12 ans traité pour rhinosinusite aiguë depuis une semaine (en association avec amoxicilline-acide clavulanique pendant 2 jours puis avec clarithromycine). Hospitalisation pour vomissements et douleurs abdominales, fièvre, stéatorrhée (ainsi qu'un oedème des lèvres). Augmentation des taux de transaminases, de CRP et surtout hyperamylasémie et hyperlipasémie à un taux très élevé. Au scanner, augmenta-

tion de taille du pancréas sans mise en évidence de calculs biliaires et sans obstruction des voies biliaires. Arrêt de l'antibiothérapie, disparition de l'angioedème en 2 jours puis disparition des douleurs abdominales et baisse des taux de lipase et d'amylase. Tests de provocation orale négatifs pour la clarithromycine mais après administration de doses croissantes de cotrimoxazole 4 heures après la dose de 160/800 mg, vomissements, épigastralgies et le lendemain hyperamylasémie et hyperlipasémie. In vitro, test de transformation lymphocytaire positif pour le cotrimoxazole (idem pour mesure en cytométrie du flux CD 107 a).

*Jung M et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole induces acute pancreatitis associated with drug-specific cytotoxic T lymphocytes. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. janv 2019;7(1):336-338. DOI:10.1016/j.jaip.2018.06.009*

### **IBRUTINIB (Imbruvica®) Fibrillation ventriculaire**

Patient âgé de 59 ans atteint de maladie de Waldenström diagnostiquée quelques mois plus tôt. Après plusieurs échecs thérapeutiques, introduction d'un traitement par ibrutinib. Amélioration des constantes hématologiques. Survenue brutale d'un arrêt cardiaque, le traitement étant poursuivi depuis environ dix mois. Prise en charge médicale rapide mettant en évidence l'existence d'une fibrillation ventriculaire résolutive après choc électrique. Mais, lésions cérébrales irréversibles et décès dans les 4 jours. Dans la discussion du cas, il est fait état de données expérimentales sur cardiomyocytes ventriculaires qui montrent que ceux-ci voient leur automaticité majorée par

l'ibrutinib.

*Bernardeschi P et al. Sudden ventricular fibrillation and death during ibrutinib therapy. A case report. Eur J Haematol. oct 2019;103(4):442-443. DOI :10.1111/ejh.13290*

### **IBRUTINIB (Imbruvica®) Troubles du rythme ventriculaire**

Série de 33 cas (11 hommes et 22 femmes) qui ont présenté sous ce traitement des accès de tachycardie ventriculaire, de fibrillation ventriculaire, des torsades de pointes, des syndromes de Brugada... des arrêts cardiaques. Evolution fatale dans 2 cas. Le traitement avait dans 25 cas comme indication une leucémie lymphoïde chronique, 3 fois un lymphome à cellules du manteau, 3 fois une maladie de Waldenstrom. L'accident rythmique est apparu dans un délai variant entre 9 et 791 jours après l'initiation du traitement. Dans 9 cas, mise en place d'un défibrillateur cardiaque implantable.

*Cheng C et al. Ibrutinib-associated ventricular arrhythmia in the FDA Adverse Event Reporting System. Leukemia & Lymphoma. 2 déc 2018;59(12):3016-3017. DOI :10.1080/10428194.2018.1457149*

### **LAMOTRIGINE (Lamictal®) Lymphohistiocytose hémophagocytaire**

Rapportée chez un patient âgé de 47 ans traité pour épilepsie réfractaire. Quelques jours après l'introduction du traitement, survenue d'une éruption diffuse avec fièvre et splénomégalie. Biologiquement, thrombopénie, leucopénie et élévation des transaminases. Taux élevé de ferritine et de CD25. Diagnostic alors posé de lymphohistiocytose hémophagocytaire. Réalisation d'une

biopsie médullaire qui met en évidence une hyperplasie myéloïde et mégacaryocytaire avec de nombreux histiocytes. Arrêt de la lamotrigine remplacée par du lacosamide et instauration d'une corticothérapie.

Evolution lentement favorable avec normalisation de la ferritinémie et des cytopénies.

*Hancock CL et al. Lamotrigine-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 7 mars 2019;133(10):1165-1165. DOI :10.1182/blood-2018-11-885509*

### **MICONAZOLE (Daktarin® gel buccal)**

#### **Interaction médicamenteuse**

Chez un patient âgé de 75 ans traité au long cours par AVK (warfarine) pour une prothèse valvulaire mécanique. Etait jusque là bien équilibré (INR entre 2 et 3). Mise en évidence de lésions buccales amenant à poser un diagnostic de candidose orale. Prescription de miconazole gel buccale. Dans les 24 h suivant le début d'application du gel, apparition brutale de multiples échymoses des bras et des jambes. Se présente aux urgences d'un hôpital. L'INR alors réalisé est à 10,8. Arrêt des 2 traitements et administration de vitamine K. Cas permettant de rappeler que **le miconazole** quelle que soit sa voie d'administration (systémique ou locale) **est FORMELLEMENT CONTRE-INDIQUÉ chez un patient traité par un AVK** (association également formellement contre-indiquée avec les sulfamides hypoglycémisants).  
*Mumtaz S. Topical miconazole and warfarin. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. avr 2019;57(3):291. DOI :10.1016/j.bjoms.2019.02.001*

### **MORPHINE**

### **Insuffisance surrénale**

Rapportée chez une patiente âgée de 49 ans hospitalisée pour crise vaso-occlusive dans le cadre d'une drépanocytose. Mise en place d'une pompe à morphine i.v. Après 48 h, baisse de pression artérielle à un niveau inhabituel chez cette patiente sans explication septique, hypovolémique ou cardiaque d'où la réalisation d'explorations hormonales. Il est mis en évidence une chute de la cortisolémie (à 8 h : 74 mmol/L pour une norme > 500) avec effondrement des taux d'ACTH. Pas d'atteinte de la fonction thyroïdienne. Amélioration sous traitement substitutif par hydrocortisone puis normalisation des tests explorant l'axe corticotrope après l'arrêt du traitement par morphine. Arrêt possible de l'hydrocortisone en moins d'un mois après mise en évidence d'une normalisation des taux d'ACTH. Lors d'une nouvelle administration de morphine, nouvelle baisse de cortisolémie. Cet effet indésirable a fait l'objet de publications de cas cliniques (assez rares) et correspond à une réduction par stimulation des récepteurs mu de la sécrétion de CRH (corticolibérine) par l'hypothalamus d'où une inhibition de l'axe corticotrope avec baisse de la sécrétion d'ACTH par l'antéhypophyse. Des données en faveur de cet effet existent non seulement avec la morphine mais également avec la méthadone, le fentanyl, la codéine, le tramadol, l'héroïne, l'hydromorphone...

*Flamarion E et al. Insuffisance surrénale secondaire aux opioïdes : rapport de cas et synthèse de la littérature. La Revue de Médecine Interne. nov 2019;40(11):758-763. DOI :10.1016/j.revmed.2019.07.003*

## **NITROFURANTOINE**

### **Hépatite cytolitique et pneumopathie interstitielle**

Cas chez une patiente âgée de 72 ans traitée pour des infections urinaires récidivantes par nitrofurantoïne depuis 6 mois, 20 jours/mois. Dyspnée d'aggravation récente avec toux sèche. Il est alors mis en évidence un reflux gastro-oesophagien. La symptomatologie respiratoire s'aggrave progressivement malgré un traitement par inhibiteur de pompe à protons. A l'examen, râles crépitants bilatéraux sans signe d'insuffisance cardiaque. Biologiquement ALAT à 12 N sans cholestase. Sérologies virales et recherche d'auto-anticorps négatives. Sur le plan ventilatoire, désaturation O<sub>2</sub> à l'effort et images en verre dépoli au scanner pulmonaire. Après arrêt de la nitrofurantoïne et corticothérapie, évolution favorable sur le plan de la symptomatologie respiratoire et des données biologiques hépatiques et radiologiques pulmonaires. Pour rappel, l'ANSM en 2015 avait fait état de la contre-indication de l'utilisation de la nitrofurantoïne à visée prophylactique et restreint la durée d'utilisation en traitement curatif à 7 jours. *Benyamine A et al. Severe nitrofurantoin-induced adverse drug reactions: Is there a benefit of sequential therapy? Therapies. oct 2019;74(5):553-556. DOI:10.1016/j.therap.2019.03.006*

## **NIVOLUMAB (Opdivo®)**

### **Diabète de type 1 fulminant**

Chez un patient âgé de 77 ans traité pour un carcinome rénal métastatique sans antécédent personnel ou familiale de diabète. Apparition dans les 15 jours suivant la 6ème cure avec cet anticorps anti récepteurs PD-1 (inhibiteur de points de contrôle de l'immunité cellu-

laire) d'une glycosurie sans cétonurie. Pas d'élévation des enzymes pancréatiques. Augmentation des taux de CRP. Mise sous insulinothérapie et interruption du nivolumab. Reprise ensuite du traitement (efficace sur le plan carcinologique) sous insulinothérapie. *Yamamoto N et al. A Patient with Nivolumab-related Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus whose Serum C-peptide Level Was Preserved at the Initial Detection of Hyperglycemia. Intern Med. 1 oct 2019;58(19):2825-2830. DOI:10.2169/internalmedicine.2780-19*

## **PEMBROLIZUMAB (Keytruda®)**

### **Cérébellite**

Chez un patient âgé de 70 ans traité pour une récurrence de carcinome à cellules squameuses par cet anticorps anti-récepteur PD-1. Après 7 mois de traitement, consulte pour l'apparition d'une diplopie. A l'examen, nystagmus, ataxie. Atteinte à l'IRM du parenchyme cérébelleux avec des zones d'hyperintensité T2. A la ponction lombaire, présence de lymphocytes et de bandes oligoclonales. Arrêt du pembrolizumab et corticothérapie en raison d'une suspicion de cérébellite auto-immune. Evolution favorable d'abord du nystagmus puis de la diplopie et des troubles vertigineux. *Vitt JR et al. Autoimmune pancerebellitis associated with pembrolizumab therapy. Neurology. 10 juill 2018;91(2):91-93. DOI:10.1212/WNL.00000000000005781*