

FEVRIER 2021

# VigipharmAmiens

CHU  
AMIENS  
PICARDIE



Centre régional de  
pharmacovigilance  
d'Amiens  
Hauts-de-France

## CENTRE RÉGIONAL DE PHARMAVOIGILANCE

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 MÉDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b>	<b>2</b>
1) Rappel de la limitation à 12 semaines de la durée maximale de prescription de tramadol.	2
2) Supplémentation vitaminique D chez l'enfant : privilégier les médicaments par rapport aux compléments alimentaires.	2
3) Rappel des recommandations de bon usage de la fosphénytoïne sodique (Prodilantin®) en situation d'urgence	2
4) Mise à disposition prochaine de documents d'information des patientes traitées par nomegestrol et chlormadinone (Lutényl®, Lutéran® et leurs génériques)	3
5) Mise en garde de l'Agence britannique du médicament sur le risque de valvulopathies sous fluoroquinolones	3
<b>II- DONNÉES ACTUELLES DE PHARMAVOIGILANCE DES VACCINS ANTI-COVID 19</b>	<b>4</b>
<b>III- INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË AVEC HYPERKALIÉMIE APRÈS PRISE BREVE D'AINS SYSTÉMIQUES OU TOPIQUES</b>	<b>5</b>
<b>IV- FRÉQUENCE DES INSUFFISANCES RÉNALES AIGUËS MÉDICAMENTEUSES SURVENANT CHEZ DES PATIENTS HOSPITALISÉS</b>	<b>5</b>
<b>V- QUELQUES DONNÉES RÉCENTES SUR PRISE D'ANTIDÉPRESSEURS PAR LA FEMME ENCEINTE ET RISQUE DE MALFORMATIONS CONGÉNITALES</b>	<b>6</b>
<b>VI- LES MÉDICAMENTS IMPLIQUÉS DANS LA SURVENUE DE NÉCROLYSE ÉPIDERMIQUE TOXIQUE (SYNDROME DE STEVENS JOHNSON ET DE LYELL) ÉVOLUTIONS RÉCENTES</b>	<b>7</b>
<b>VII- RISQUE ACCRU D'APNÉE CENTRALE DU SOMMEIL SOUS TICAGRÉLOR (Brilique®)</b>	<b>7</b>
<b>VIII- REFLETS DE LA LITTÉRATURE</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 MÉDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

### 1) Rappel de la limitation à 12 semaines de la durée maximale de prescription de tramadol.

L'ANSM vient de rappeler que comme annoncé en début d'année dernière le 16/01/2020 (cf VigipharmaAmiens de janvier 2020), la durée maximale de prescription de tramadol n'est plus depuis le 15/04/2020 que de 12 semaines. Cette décision faisait suite de l'état des lieux de la consommation des opioïdes alors réalisé et de plusieurs enquêtes du réseau d'addictovigilance qui faisaient état d'une augmentation significative du mésusage et de la dépendance au tramadol.

Il est rappelé que :

- le tramadol est un **antalgique opioïde indiqué uniquement** dans le traitement des **douleurs modérées à intenses ou sévères**

- à prescrire pendant la **durée la plus courte possible**

- à **réévaluer rapidement si douleur aiguë ou post-opératoire**

- **non recommandé pour traiter la migraine**

- avec **risque majoré de convulsions** si dose maximale dépassée

- dont **la dose doit être réduite progressivement** avant arrêt pour éviter un syndrome de sevrage

- à délivrer **dans les plus petits conditionnements possibles** en fonction de la prescription.

ANSM, Médicaments antalgiques contenant du tramadol par voie orale (seul ou en association). Limitation de la durée maximale de prescription à 12 semaines. 20 janvier 2021.

### 2) Supplémentation vitaminique D chez l'enfant : privilégier les médicaments par rapport aux compléments alimentaires.

Dans un point d'information commun, l'ANSM, l'ANSES, différentes sociétés de Pédiatrie, le collège national des sages-Femmes et centres antipoison, font état de plusieurs cas de surdosages en vitamine D responsables d'hypercalcémie associée dans certains cas à des complications rénales (néphrocalcinose, lithiase) chez des enfants, dont 2 cas graves liés à la prise d'un complément alimentaire

acheté sur internet 30 fois plus dosé que les médicaments Zymad ou Adrigyl (10 000 UI/mL).

De ce fait, il est recommandé de privilégier l'administration de vitamine D sous la forme de médicaments (plus de contrôles qualité et informations précises sur les modalités d'utilisation des doses, des précautions d'emploi, des risques d'effets indésirables et de surdosage...).

Une mise à jour pour des recommandations nationales concernant les doses de vitamine D pour s'aligner sur les recommandations européennes : 400 UI/j de 0 à 18 ans en l'absence de facteur de risque sinon 800 UI/j. L'ANSES devait également prochainement actualiser des repères nutritionnels dont ceux concernant la vitamine D.

Il est recommandé :

- de bien contrôler les doses données à son enfant en fonction de la prescription médicale

- de privilégier l'utilisation d'un médicament à base de vitamine D par rapport à un complément alimentaire enrichi en vitamine D

- de fortement déconseiller l'achat de compléments alimentaires sur internet dont la qualité et la sécurité ne sont pas garanties.

Les spécialités disponibles pour la prévention de la carence en vitamine D sont 10 000 UI/ml de cholécalciférol (vitamine D3) pour Adrigyl (333 UI/goutte), Deltius (200 UI/goutte) et Zymad (300 UI/goutte). Stérogyl (2 000 000 UI/100ml, ergocalciférol, 400 UI/goutte) n'est quant à lui pas recommandé en 1<sup>ère</sup> intention selon l'ANSM.

ANSM. Vitamine D chez l'enfant : recourir aux médicaments et non aux compléments alimentaires pour prévenir le risque de surdosage. Point d'information 27.01.2021.

### 3) Rappel des recommandations de bon usage de la fosphénytoïne sodique (Prodilantin®) en situation d'urgence

De façon à limiter au maximum les risques d'erreurs médicamenteuses à l'origine, a priori, de deux décès, l'ANSM rappelle les guides posologiques diffusés en 2017 en ce qui concerne la fosphénytoïne sodique (Prodilantin®) solution à diluer pour perfusion/solution injectable.

Il est rappelé que ce médicament n'est indiqué que chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans pour le traitement de l'état de mal épileptique (type tonico-clonique, grand mal) et pour la prévention et le traitement des crises convulsives après intervention neurochirurgicale et/ou traumatisme crânien (en situation d'urgence et seulement en milieu hospitalier). Risque de surdosage chez l'enfant de moins de 5 ans et risque d'erreur (75 mg correspond à 50 mg d'équivalent phénytoïne/ml, 1 flacon de 10 ml = 500 mg).

Il est nécessaire de surveiller l'ECG, la pression artérielle et la fonction respiratoire pendant et dans les 30 minutes suivant la perfusion, un équipement de réanimation devant être de disponibilité immédiate. Il convient de réduire de 10 à 25 % la dose de charge et le début de perfusion en cas de pathologie rénale et/ou hépatique.

Il existe deux guides posologiques, l'un pour les adultes uniquement, l'autre pour les enfants de plus de 5 ans.

ANSM. Prodilantin 75 mg/ml (fosphénytoïne sodique), équivalent à 50 mg/ml de phénytoïne sodique (EP) : nouvelle diffusion des guides posologiques (adulte et enfant) afin d'éviter l'utilisation chez l'enfant de moins de 5 ans et les erreurs médicamenteuses. Lettre aux professionnels de santé. 01/02/2021.

#### **4) Mise à disposition prochaine de documents d'information des patientes traitées par nomegestrol et chlormadinone (Lutényl®, Lutéran® et leurs génériques)**

Le Comité mis en place par l'ANSM pour formuler de nouvelles recommandations d'utilisation (voir VigipharmAmiens de janvier 2021) au regard du risque de méningiome vient de mettre à disposition des documents visant à permettre la mise en application de ces recommandations :

- un **document d'information à remettre aux patientes** démarré ou poursuivant un tel traitement (expliquant ce qu'est un méningiome, les signes cliniques qu'il peut entraîner) et indiquant la nécessité d'une réévaluation au moins annuelle de la pertinence du traitement et les conditions de réalisation des IRM
- une **attestation d'information annuelle à compléter par la patiente et son médecin** qui sera à présenter en pharmacie pour obtenir le traitement.

ANSM. Lutényl et Lutéran : documents à venir pour renforcer l'information des patientes. 09/02/2021.

#### **5) Mise en garde de l'Agence britannique du médicament sur le risque de valvulopathies sous fluoroquinolones**

L'Agence britannique du Médicament (MHRA) vient de diffuser des recommandations visant à réduire à chaque fois que possible la prescription de fluoroquinolones (l'ANSM avait diffusé la même information en octobre 2020, voir VigipharmAmiens d'octobre-novembre) ceci en particulier chez les patients présentant une valvulopathie préalable ou une maladie du collagène. Ces recommandations font suite à la publication d'une étude pharmacoépidémiologique (Etminan et al. J Am Coll Cardiol 2019 : 74 : 1444-50) mettant en évidence une association multipliée par 2 de valvulopathies régurgitantes aortiques ou mitrales chez des patients traités par fluoroquinolones et comparés à des patients traités par amoxicilline ou azithromycine. Une étude expérimentale chez l'animal vient par ailleurs de confirmer l'altération de la dégradation du collagène au niveau du tissu myocardique. A rapprocher du risque lié à l'altération du métabolisme du collagène au niveau des muscles et des tendons (d'où le risque de tendinites et de rupture de tendons).

Medicines and Health care Regulatory Agency (MHRA). Systemic and inhaled fluoroquinolones : small risk of heart valve regurgitation : consider other therapeutic options first in patients at risk. Drug Safety Update dec 2020, 14 n°5.

## II- DONNÉES ACTUELLES DE PHARMACOVIGILANCE DES VACCINS ANTI-COVID 19

Dans le cadre de l'actuelle campagne de vaccination anti-Covid-19, l'ensemble des CRPV français sont mobilisés pour assurer un **suivi de surveillance renforcée de manière à détecter le plus rapidement possible des signaux de sécurité**. L'ensemble des notifications enregistrées dans les CRPV (ainsi que les déclarations émanant des firmes qui commercialisent ces vaccins) sont analysées en continu par 2 CRPV par vaccin (CRPV de Bordeaux et Marseille pour Cominarty, vaccin Pfizer BioNTech, Besançon et **Lille** pour le vaccin Moderna, **Amiens** et Rouen pour le vaccin d'AstraZeneca). Ces analyses font l'objet d'un rapport hebdomadaire par les CRPV concernés, rapport qui est analysé et discuté par un comité de suivi réunissant des membres de l'ANSM et des CRPV. Sont également prévues des études de pharmaco-épidémiologie basées sur les données du SNDS (Système National des Données de Santé) et étudiées par le groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE dans le but si nécessaire d'explorer des signaux qui auraient pu être identifiés par la pharmacovigilance. Chaque semaine, l'ANSM présente sur son site internet les éléments importants de ce suivi.

[https://www.anism.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Suivi-hebdomadaire-des-cas-d-effets-indesirables/\(offset\)/5](https://www.anism.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Suivi-hebdomadaire-des-cas-d-effets-indesirables/(offset)/5)

Le dernier de ces rapports (1, 2) fait état de la 4<sup>ème</sup> analyse des effets indésirables rapportés avec le vaccin Pfizer BioNTech avec au total depuis le début de la vaccination, 2140 cas notifiés et analysés dont 73 cas d'hypertension artérielle dans les suites immédiates ou différées de la vaccination, d'évolution rapidement favorable en quelques heures à quelques jours de façon spontanée ou après introduction d'un traitement antihypertenseur. La possibilité avec ce vaccin d'induire une poussée hypertensive est considérée comme pouvant constituer un signal à surveiller. Il est important donc de vérifier la pression artérielle en cas de survenue de symptômes tels que malaise, céphalées, vertiges. Un autre signal potentiel est celui de la survenue de troubles du rythme cardiaque, 140 cas au total dont 72 considérés graves mais qui paraissent plutôt liés à l'acte vaccinal et non au vaccin lui-même. A suivre...

Dans ce point de situation du 11 février sont analysés les 40 premiers effets indésirables du vaccin Moderna (d'introduction beaucoup plus récente). Pour l'instant, pas de signal particulier, quelques

réactions locales ou générales dont un certain nombre survenant 3 jours après la vaccination et d'évolution rapidement favorable.

Depuis le 6 février, le vaccin AstraZeneca pour l'instant réservé au moins de 65 ans a commencé à être injecté dans des établissements de santé. Sur les 4 premiers jours, 150 effets indésirables ont été rapportés. Il s'agissait dans plus de 99 % des cas, de syndromes grippaux souvent assez importants (fièvre élevée > 39 °C, courbatures et/ou céphalées), 10 000 vaccinations ayant été réalisées sur cette période. A la suite de cette constatation, il a été recommandé de vacciner de façon échelonnée le personnel d'un même service et de privilégier l'utilisation de paracétamol à la dose la plus faible et pendant la durée la plus courte possible.

A noter le signalement par le système de surveillance américain des vaccinations (VAERS) dans un rapport du 22/01/2021 (3), la survenue, chez les plus de 4 millions de patients ayant reçu une première dose du vaccin Moderna d'une réaction anaphylactique chez seulement 10 d'entre eux (2,5/million de vaccins) après un délai moyen de 7,5 minutes, la symptomatologie justifiant dans tous les cas l'administration d'adrénaline. Pour 9 d'entre eux des antécédents allergiques documentés existaient. Il s'agit donc d'un risque potentiel pour ce vaccin comme pour les autres.

Avec le vaccin Pfizer BioNTech, ces réactions anaphylactiques correspondent à 11,1 cas par million d'injections avec un délai moyen de 13 minutes avec là encore des antécédents allergiques dans 80 % des cas justifiant la surveillance des patients pendant 15 à 30 minutes après l'injection.

Le but de la pharmacovigilance est de mettre en évidence des signaux non encore identifiés et de bien évaluer les effets graves (ayant conduit à une consultation médicale ou une hospitalisation, par exemple). Ainsi, il faut que les effets indésirables soient déclarés mais l'objectif n'est pas de faire une revue exhaustive des effets indésirables bénins déjà connus et étudiés dans le cadre des essais cliniques, mais de mettre en évidence des effets indésirables graves et/ou nouveaux.

1- ANSM. Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la COVID-19. 11.02.2021

2- ANSM. Suivi des cas d'effets indésirables des vaccins COVID-19. Données du 30/01/2021 AU 04/02/2021.

### III- INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜË AVEC HYPERKALIÉMIE APRÈS PRISE BREVE D'AINS SYSTÉMIQUES OU TOPIQUES

Il s'agit d'une étude rétrospective menée chez des patients âgés de plus de 60 ans (12 773 patients) entre 2015 et décembre 2017. Les patients de cette cohorte (à Singapour) ne recevaient pas d'AINS (n = 5007), des AINS utilisés par voie topique (n = 3784) ou un traitement par des AINS systémiques sur une durée limitée (1 à 14 jours) (n = 3982). Il était recherché chez ces patients la survenue d'une insuffisance rénale aiguë et/ou une hyperkaliémie dans les 30 jours suivant la prescription. Par comparaison au groupe sans prescription d'AINS, le risque était majoré dans les 2 groupes ayant reçu un AINS (+ 48% sous AINS topique, + 51% sous prescription brève d'AINS par voie orale). Ce risque existe plus particulièrement

chez les patients présentant une comorbidité type diabète sucré, pathologie rénale ou cardiovasculaire. Chez ces patients, il est mis en évidence une différence entre les deux types d'administration d'AINS avec une plus grande fréquence d'insuffisance rénale aiguë et ou d'hyperkaliémie en cours de prise orale par rapport à la prise sous forme topique. Celle-ci devra donc être privilégiée à chaque fois que cela est pertinent en particulier chez les patients âgés porteurs de pathologie cardiovasculaire ou rénale.

Lim CC et al. Short-Course Systemic and Topical Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs : Impact on Averse Renal Events in Older Adults with Co-Morbid Disease. *Drugs and Aging* : 30 Nov 2020. Doi : [org/10.1007/s40266-020-00824-4](http://doi.org/10.1007/s40266-020-00824-4)

### IV- FRÉQUENCE DES INSUFFISANCES RÉNALES AIGÜËS MÉDICAMENTEUSES SURVENANT CHEZ DES PATIENTS HOSPITALISÉS

C'est ce qu'ont cherché à déterminer des néphrologues et pharmacovigilants du CHU d'Angers. A cet effet, ils ont utilisé les données du PMSI sur l'ensemble des séjours hospitaliers pour adultes sur les années 2017 et 2018. Ils ont isolé les cas pour lesquels un code pour diagnostic principal ou associé était insuffisances rénales aiguës. Tous les cas identifiés étaient analysés par un néphrologue et un pharmacovigilant pour confirmer le diagnostic et ensuite confirmer l'existence d'une étiologie médicamenteuse. Ces données ont été croisées avec l'ensemble des notifications de pharmacovigilance envoyés par des professionnels de santé de ce CHU (par analyse de la base nationale des données de pharmacovigilance en excluant les cas concernant des patients transplantés rénaux et les intoxications volontaires). Après cette analyse, il s'avère que sur 3641 patients hospitalisés évalués, 460 (20 %) pouvaient être considérés comme ayant présenté une IRA induite par un médicament

dont 12.9% ayant fait l'objet d'une notification en pharmacovigilance.

Les médicaments imputables étaient dans 41% des cas des **diurétiques**, dans 31% des **inhibiteurs du système rénine-angiotensine**, dans 18% des **antibiotiques**, les plus fréquemment en cause étant l'amoxicilline, la gentamicine, la vancomycine et le cotrimoxazole (Bactrim®,...), 17% des **produits de contraste** puis des **anticancéreux**, des **AINS**, des **immunosuppresseurs**, des **antiviraux**. Dans 38% des cas, 2 médicaments différents pouvaient être imputés.

Au total, effets indésirables médicamenteux fréquents chez les patients hospitalisés en particulier chez les plus âgés d'entre eux. Seuls les cas les plus sévères font l'objet d'une notification.

Rolland AM et al. Drug-induced acute kidney injury : a study from the french medical administrative and the french normal pharmacovigilance da-

## V- QUELQUES DONNÉES RÉCENTES SUR PRISE D'ANTIDÉPRESSEURS PAR LA FEMME ENCEINTE ET RISQUE DE MALFORMATIONS CONGÉNITALES

L'utilisation d'antidépresseurs au cours de la grossesse est une question discutée de longue date. L'évaluation de leur rapport bénéfice-risque fait depuis de nombreuses années l'objet de controverses entre la nécessité d'une prise en charge de la dépression (une dépression majeure ayant par elle-même des effets néfastes sur le déroulement de la grossesse) et l'existence d'un risque modéré mais a priori avéré de malformations congénitales.

Le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) indique dans sa dernière mise au point (26/06/2020) qu'il est important de ne pas interrompre brutalement un antidépresseur lors de la découverte d'une grossesse, de refaire le point sur la stratégie thérapeutique en prenant en compte l'intérêt d'une prise en charge non médicamenteuse mais si le traitement antidépresseur apparaît justifié, de ne pas hésiter à traiter efficacement une femme enceinte avec les posologies minimales efficaces (lesquelles devant cependant être majorées par rapport à ce qu'elles étaient avant la grossesse du fait de modifications pharmacocinétiques).

Dans la liste des médicaments cités comme pouvant être administrés (si nécessaire) chez la femme enceinte, figurent les **inhibiteurs sélectifs de recapture de sérotonine** (ISRS) citalopram, escitalopram, fluoxétine, paroxétine et sertraline, les **inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline** (IRSNa) duloxétine et venlafaxine ainsi qu'un antidépresseur tricyclique **l'amitriptyline** (Laroxyl®) et la clomipramine (Anafranil®).

**Deux études récentes** ont évalué le risque de malformations associé à la prise d'antidépresseurs en début de grossesse.

La première est une étude cas-contrôle menée sur une base de données sur plusieurs sites de 10 états US (1) entre 1997 et 2011, les cas étant des enfants nés avec anomalies congénitales, les mères étant interrogées à distance de l'accouchement sur leur prise de médicament antidépresseurs dans les 3 mois précédant la grossesse et au cours de celle-ci. Ces cas (30 630) dont 5,1 % avaient pris un antidépresseur étaient comparés à 11 478 témoins (dont 4.1% ayant pris un tel traitement). Cette

étude retrouve un risque tératogène potentiel essentiellement avec la **venlafaxine** pour malformations cardiaques (dont communication interauriculaire et coarctation de l'aorte) et non cardiaques.

Un risque est également retrouvé pour **paroxétine et fluoxétine**. Par contre, pas de relation objectivée entre prise d'escitalopram en début de grossesse et malformations. Les auteurs restent cependant prudents dans leurs conclusions en particulier pour ce qui concerne la venlafaxine en évoquant la notion de **facteurs confondants potentiels** qui pourraient participer au sur-risque mis en évidence pour la venlafaxine.

La deuxième publication (très récente) a repris les données disponibles dans la littérature publiées avant juin 2020 (2) pour analyser les données concernant le risque de cardiopathies congénitales associées par la prise d'antidépresseurs au cours du premier trimestre de la grossesse (plus de 5 millions de grossesses évaluées dans 20 études). Cette **méta-analyse** a conclu à un risque significatif pour les IRSNa (odds ratio à 1,69) et à un moindre degré pour les ISRS (odds ratio à 1,25) mais pas pour les antidépresseurs tricycliques.

Au total, **beaucoup d'interrogations persistent** quant au risque potentiellement tératogène des antidépresseurs y compris des ISRS et des IRSNa. Néanmoins, leur utilisation peut s'avérer indispensable. Il importe donc de **limiter ces médicaments aux femmes enceintes chez qui leur utilisation s'avère indispensable**. L'utilisation des **antidépresseurs tricycliques** pourrait aussi être proposée, tout en tenant compte de leurs effets indésirables liés en particulier à leur effet anticholinergique.

(1) Anderson KN et al. Maternal use of specific antidepressant medications during early pregnancy and the risk of select birth defects JAMA Psychiatry 2020 ; 77 : 1246-55.

(2) De Vries C, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Considering the Risk for Congenital Heart Defects of Antidepressant Classes and Individual Antidepressants. Drugs Safety : 22 Dec 2020. <http://doi.org/10.1007/s40624-020-01027-X>

## VI- LES MÉDICAMENTS IMPLIQUÉS DANS LA SURVENUE DE NÉCROLYSE ÉPIDERMIQUE TOXIQUE (SYNDROME DE STEVENS JOHNSON ET DE LYELL) EVOLUTIONS RÉCENTES

La nécrolyse épidermique est une forme rare et grave de toxidermie se caractérisant par des décollements bulleux cutanéomuqueux par apoptose des kératinocytes. Elle est d'origine médicamenteuse dans 70 à 90% des cas avec pronostic particulièrement sévère (mortalité à 23 % à 6 semaines). Il est particulièrement important de savoir évoquer le rôle d'un médicament dans leur survenue pour interrompre le plus rapidement possible la prise de celui-ci.

Une étude vient d'être menée par une équipe de dermatologues de l'Hôpital Henri Mondor et par le Docteur LEBRUN-VIGNES du Centre Régional de Pharmacovigilance de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (invitée de la 16<sup>ème</sup> journée Régionale de la Pharmacovigilance en 2018, dont le thème principal était Peau et Médicaments).

Les auteurs de cette étude ont analysé la base de données de pharmacovigilance de l'OMS (Vigi-Base). Le but était d'évaluer l'évolution dans le temps des médicaments en cause dans la survenue de ces toxidermies en les étudiant sur 2 périodes, 1997-2001 et janvier 2016 à janvier 2020, ceci de façon à voir les évolutions possibles.

Pour la 1<sup>ère</sup> période, l'indice de disproportionnalité (en faveur du rôle du médicament) était le plus élevé pour l'**allopurinol**, suivi d'**antiépileptiques à structure aromatique (phénytoïne, lamotrigine, carbamazépine, phénobarbital)**, des **sulfamides**, des **AINS de type oxicams...**

Pour la 2<sup>ème</sup> période (2016-2020), on retrouve les **mêmes médicaments** auxquels s'ajoutent d'autres produits significativement en cause comme certains anti épileptiques (**zonisamide, lévétiracétam et oxcarbazépine**), des **quinolones**, mais aussi des **médicaments utilisés dans le traitement des cancers** comme le mogamulizumab (Poteligeo) anticorps monoclonal anti-CCR4, le pembrolizumab (Keytruda) anti-PD1, vémurafénib (Zelboraf) inhibiteur de protéine kinases ciblant BRAF ou le cobimétinib (Cotellic) autre inhibiteur de protéines kinases.

Au total, persistance entre les deux périodes des mêmes médicaments potentiellement à risque avec l'apparition de nouveaux médicaments potentiellement en cause, essentiellement des thérapies ciblées utilisées dans le domaine de la cancérologie. En nombre de cas, l'**allopurinol** reste le médicament le plus fréquemment en cause (1192 cas enregistrés sur la 2<sup>ème</sup> période).

Bettuzi T et al. Changing spectrum of suspected drugs of epidermal necrolysis : an WHO pharmacovigilance database analysis from 1997 to 2020. J Am Acad Dermatol 2020 ; S0190-9622(20) 33007-3

## VII- RISQUE ACCRU D'APNÉE CENTRALE DU SOMMEIL SOUS TICAGRÉLOR (Brilique®)

Le ticagrélor (Brilique®) est un antiagrégant plaquettaire indiqué en association avec l'aspirine en prévention des événements athérombotiques chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu ou des antécédents d'infarctus du myocarde et à haut risque de développer un événement athérombotique. Des dyspnées peuvent survenir sous ce traitement. Celui-ci peut aus-

si être à l'origine de troubles de respiration de type Cheyne-Stockes avec apnée centrale comme cela vient d'être rappelé par Santé Canada (1).

Cet effet indésirable reste mal connu. On retrouve dans la littérature quelques cas très évocateurs de ce risque dont deux publications faisant état de cas d'évolution favorable à l'arrêt avec no-

tion d'une réintroduction positive c'est-à-dire de la réapparition de l'apnée centrale du sommeil (2, 3), dont l'un d'entre eux, très bien documenté est celui d'un patient traité par pression positive des voies respiratoires pour apnée non pas centrale mais obstructive du sommeil et suivi en télésurveillance. Celle-ci a permis d'enregistrer l'apparition sous ticagrélol de phénomènes d'apnée centrale à l'introduction du ticagrélol (3) disparue à son arrêt puis réapparue dans les suites de la reprise du traitement.

Une étude a été menée sur la base des notifications en pharmacovigilance de l'OMS (4). Sur cette base de données, 26 636 effets indésirables imputables au ticagrélol étaient retrouvés dont 2 665 cas de dyspnée et 28 d'apnée du sommeil. Une étude de dysproportionnalité cas non cas retrouve un odds ratio de 8 pour la dyspnée et 4.16 pour l'apnée centrale du sommeil. Il n'était par contre pas retrouvé d'association dyspnée et apnée du sommeil avec la prise de clopidogrel (Plavix®) et prasugrel (Efient®), ce dernier étant comme le ticagrélol un antagoniste des récepteurs P2Y<sub>12</sub> des plaquettes. Le mécanisme des apnées du sommeil sous ticagrélol reste à déterminer, ne s'expliquant pas a priori par un effet sur le contrôle central de la respiration (pas de passage à travers la barrière hémato-encéphalique) mais peut-être plutôt sur les fibres pulmonaires de type C.

Au total, savoir évoquer le rôle potentiel du ticagrélol en cas d'apparition d'apnée centrale du sommeil et modifier le traitement anti-agrégant plaquettaire.

(1) Heart Canada Summary Review. Brilinta (ticagrelor). Internet document 28 oct 2020.

(2) Puel V et al. Ticagrelor and central sleep apnea : impact of withdrawal and reintroduction Br J Clin Pharmacol 2019 ;85 (8) : 1655-8.

(3) Paboeuf C et al. Ticagrelor-associated shift from obstructive to central sleep apnea : A case report. J Clin Sleep Med 2019 ; 15 (8) 1179-82.

(4) Revol B et al. Ticagrelor and central sleep apnea .J Am.Coll.Cardiol.2018 ; 71 : 2378-9.

## VIII- REFLETS DE LA LITTERATURE

### **ACICLOVIR**

#### **Néphropathie par cristallurie**

Chez une patiente âgée de 66 ans présentant une maladie de Hodgkin associée à un zona, dans le cadre d'un traitement prophylactique. Au bout d'un mois, hospitalisation pour altération marquée de l'état général, mise en évidence alors d'une insuffisance rénale aiguë nécessitant le recours à l'hémodialyse. Biopsie rénale mettant en évidence la présence de cristaux dans les tubules rénaux. Evolution lentement favorable et possibilité d'interrompre la dialyse 4 semaines après l'arrêt du traitement.

*O'Brien JL et al. A « crystal clear » case of AKI. Journal of the American Society of Nephrology. 29:1147 abstr.*

### **ALLOPURINOL (Zylo-ric®)**

#### **Lithiase rénale xanthique**

Chez un patient âgé de 21 ans porteur d'un syndrome de Lesh-Nyhan traité au long cours par alluprinol et ayant présenté plusieurs épisodes de lithiase urinaire et de pyélonéphrite. Mise en évidence dans les urines de taux élevés de xanthine et d'hypoxanthine avec taux d'acide urique indétectables. Nombreux calculs dans les voies urinaires. Dégradation de la

fonction rénale. Prise en charge chirurgicale avec mise en place de stents. Poursuite de l'allopurinol à doses inchangées. Récidive un an plus tard de coliques néphrétiques avec réapparition de calculs qui pourront s'évacuer naturellement. Il a alors été décidé une réduction des posologies d'allopurinol. La nature xanthique des calculs avait été en effet confirmée. Des cas de lithiase xanthique ont déjà été rapportés sous allopurinol mais ceux-ci apparaissent très rares. Ils résultent directement du mécanisme d'action de l'allopurinol qui s'oppose à la synthèse d'acide urique en bloquant la xanthine-oxydase, enzyme qui permet la transformation de la xanthine en acide urique. Ce risque est d'autant plus important que la pathologie présentée par le patient est associée à une formation importante d'acide urique comme dans le syndrome de Lesh-Nyhan (pathologie métabolique génétique du métabolisme des purines) ainsi que dans les lymphomes.

*Meagher MF et al. Recurrent Xanthine Stones in a Young Patient with Lesch-Nyhan Syndrome. Journal*

*of Endourology Case Reports. 1 déc 2020;6(4):268-270. DOI : 10.1089/cren.2020.0046*

### **AMOXICILLINE**

#### **(Clamoxyl®...)**

#### **Dermatose à dépôts linéaires d'IgA**

Chez un enfant âgé de 9 ans traité depuis une dizaine de jours pour une infection des voies respiratoires chez qui sont apparues des bulles tendues de la face, du cuir chevelu, des zones péri-génitales et péri-anales associées à des vésicules qui se sont ensuite multipliées sur l'ensemble de la peau. Bilan bactériologique et virologique sans particularité. Biopsie mettant en évidence des décollements sous épidermiques avec dépôts de fibrine, d'éosinophiles, de neutrophiles et en immunofluorescence directe des dépôts linéaires continus d'IgA le long de la membrane basale épidermique (sans IgG, IgM, C3 ou C1). Arrêt de l'amoxicilline et traitement par immunoglobulines et corticoïdes. Evolution favorable avec hyperpigmentation résiduelle.

*Stamenkovic Hristina Momcilo et al. Linear IgA dermatosis of the childhood-Report of an amoxicillin-induced case. Dermatologic Therapy [Internet]. janv 2020 [cité 12 févr 2021];33(1). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dth.13173>DOI :10.1111/dth.13173*

### **ATORVASTATINE (Tahor®)**

#### **Myopathie nécrosante auto-immune**

Rapportée chez une patiente âgée de 54 ans en association à des lésions cutanées de type dermatomyosite. Au bout d'un an de traitement par atorvastatine (40 mg/j), éruption photo-distribuée et sensation de faiblesse musculaire proximale d'aggravation rapide. Biologiquement, taux très élevés de créatine kinase sans altération de la fonction rénale. Anticorps antinucléaires négatifs, même constatation pour un bilan très complet d'auto-anticorps, avec par contre mise en évidence d'anticorps anti-HMGCR (3-hydroxy-3 méthylglutaryl-coenzyme A réductase la cible des statines). A la biopsie musculaire, zones de nécrose. Evolution lentement favorable des at-

teintes musculaires et cutanées après arrêt du traitement, corticothérapie et administration d'immunoglobulines.

*Lim D et al. Statin-associated anti-HMGCR immune-mediated necrotizing myopathy with dermatomyositis-like features: A case report. SAGE Open Medical Case Reports. janv 2020;8:2050313X2098412. DOI :10.1177/2050313X20984120*

### **CEFEPIME (Axépim®)**

#### **Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)**

Survenue chez un patient âgé de 78 ans traité pour infection urinaire à Pseudomonas aeruginosa avec choc septique. Apparition dans les 7 jours suivants d'une réapparition de la fièvre et d'une éruption pustuleuse à base érythémateuse des membres supérieurs et du tronc. Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et augmentation de CRP. Bilans bactériologiques urinaires et cutanés négatifs. Rôle alors supposé de la céphalosporine et d'une infection Covid 19 alors diagnostiquée. Histologiquement, infiltrats inflammatoires à prédominance de neutrophiles dans la partie superficielle de

l'épiderme avec oedème réalisant des pustules sous-cornées. Arrêt du céfépime et traitements locaux non spécifiques. Evolution rapidement favorable avec un certain degré de desquamation.

*Harasti S et al. Delayed Presentation of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Following Treatment with Cefepime in a Patient with COVID-19 without the Use of Hydroxychloroquine. American Journal of Case Reports. 24 oct 2020;21.*

### **CEFIXIME (Oroken®)**

#### **Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)**

Chez une patiente âgée de 26 ans recevant cet antibiotique depuis 4 jours, érythème généralisé fébrile. Eruption s'étant en fait installée dès le lendemain de la mise en route du traitement. A l'examen, éruption érythémateuse diffuse avec pustules non folliculaires sur quelques zones, purpura au niveau des cuisses et des jambes, plaques squameuses pigmentées, pétéchies. Elevation de CRP et hyperleucocytose. Arrêt du céfixime, corticothérapie, anti-H1 et traitements locaux. Evolution progressivement favorable après desquamation. Patch-test pratiqué ensuite

très positif pour le céfixime à 72 et 96 h.

*Namoju R et al. A Case of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis by Cefixime with Oral Mucosal Involvement. CDS. janv 2020;15(3):236-239. DOI:10.2174/1574886315999200729144555*

### **DENOSUMAB (Prolia®) Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes**

Chez un patient âgé de 59 ans traité pour ostéoporose associée à un hypogonadisme. Pas de protéinurie retrouvée à différents examens jusque là. Deux semaines après instauration d'un traitement par dénosumab et vitaminothérapie D pour ostéoporose, les urines deviennent mousseuses et des œdèmes des membres inférieurs apparaissent. Mise ensuite en évidence d'une abondante protéinurie à 15g/g de créatinine associée à une hypoprotidémie avec hypoalbuminémie (syndrome néphrotique). Biopsie amenant à poser le diagnostic de lésions glomérulaires minimes sans dépôts d'immunoglobulines. En microscopie électronique, les lésions sont limitées à une fusion des podocytes au niveau des glomérules. Réduction progressive de la protéinurie mais non

complète sous différents traitements dont corticothérapie et traitement immunodépresseur. Rôle potentiel de l'inhibition de la voie de signalisation RANK/RANKL.

*Horikoshi K et al. A case of minimal change disease after the administration of anti receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) monoclonal antibody: a case report. BMC Nephrol. déc 2020;21(1):416.*

*DOI:10.1186/s12882-020-02066-3*

### **ESCITALOPRAM (Séroplex®) Dyskinésies tardives**

Chez un patient de 22 ans traité pour troubles dépressifs majeurs associés à des troubles déficitaires de l'attention/hyperactivité (pour lesquels il ne recevait pas de traitement spécifique) Quatre semaines après majoration d'un traitement par escitalopram (de 5 à 10 mg/j), apparition de tremblements des extrémités avec myoclonies. IRM sans anomalie. Arrêt progressif sur quelques jours et évolution lentement favorable.

*Fischer A et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Tardive Dyskinesia: A Case Report of Escitalopram Use in a Cardiac and Liver Transplant*

*Patient. J Clin Psychopharmacol. nov 2020;40(6):626-627. DOI:10.1097/JCP.0000000000001285*

### **LAMOTRIGINE (Lamictal®)**

#### **Lymphohistiocytose hémophagocytaire**

Rapportée chez un patient âgé de 31 ans. Quinze jours après remplacement d'un traitement par lévétiracetam par lamotrigine 25 mg 2/j pour épilepsie, survenue de fièvre, tachycardie, éruption morbilliforme du tronc, du cou, de la face. Biologiquement, anémie, thrombopénie sévère, élévation marquée des transaminases, troubles de coagulation, élévation de la ferritinémie. Diagnostic posé à la biopsie médullaire avec analyse immunohistochimique. Evolution lentement favorable après arrêt de la lamotrigine (et retour au lévétiracetam), traitement antibiotique probaliste initial, corticothérapie et étoposide.

*Suleman N et al. Lamotrigine-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. BMJ Case Rep. janv 2021;14(1):e238183. DOI:10.1136/bcr-2020-238183*

## **LEVETIRACETAM (Keppra®, ...)**

### **Troubles du comportement**

Patiente âgée de 28 ans avec des antécédents d'épilepsie et de troubles bipolaires chez qui ce traitement est instauré et qui présente dans les suites du passage d'une dose de 500mg x 2/j à 750x2/j des idées suicidaires. A l'examen, troubles psychomoteurs discrets mais les jours suivants, développement d'un comportement agressif, hallucinations et délire paranoïde, à nouveau idées suicidaires. Le lévétiracétam est remplacé par l'oxcarbazépine. Très rapidement, disparition complète des troubles du comportement dont les manifestations agressives, hostiles, d'agitation et des idées suicidaires.

*Ogunsakin O et al. Levetiracetam Induced Behavioral Abnormalities in a Patient with Seizure Disorder: A Diagnostic Challenge. Case Reports in Psychiatry. 18 août 2020;2020:1-4.  
DOI :10.1155/2020/8883802*

## **LISINOPRIL (Zestril®...)**

### **Angioedème intestinal**

Décrit chez un patient âgé de 44 ans traité par cet IEC pour HTA. Hospitalisé en

urgence pour douleurs abdominales intenses évoluant depuis 2 jours associées à des nausées et des selles molles. Pas de fièvre, de méléna ou de rectorragie. Ce patient recevait depuis 3 semaines du lisinopril pour son HTA. A l'examen, abdomen protubérant et tendu. Biologiquement, augmentation de la créatininémie, taux de leucocytes normal. Au scanner, épaississement important de la paroi des anses jéjunales. Bilan étiologique négatif. Taux normaux de C1 estérase pour éliminer un angioedème héréditaire. Après arrêt des IEC, réhydratation et traitement antalgique, possibilité progressive de reprendre une alimentation normale. Disparition de toute symptomatologie dans les 3 jours. Localisation particulière d'angioedème bradykinique pour laquelle il convient de savoir évoquer le rôle d'un traitement par IEC même si les angioedèmes induits par ces médicaments sont le plus souvent cutanéomuqueux (dont le risque d'œdème laryngé).

*Sravanthi Metlapalli Venkata et al. ACE inhibitor induced visceral angioedema : an elusive diagnosis. BMJ Case Rep. nov 2020;13(11):e236391.  
DOI :10.1136/bcr-2020-*

236391

## **LITHIUM (Teralithe®) Diabète insipide**

Chez un patient âgé de 65 ans traité pour troubles bipolaires. Hospitalisé pour difficultés d'élocution, confusion, trouble de la marche. A l'examen, patient désorienté, dysarthrique. Bilan biologique retrouvant une lithiémie en zone thérapeutique. Scanner cérébral sans anomalie. Ultérieurement, il est mis en évidence une polyurie associée à une hypernatrémie et une hypo-osmolarité urinaire. Diagnostic alors posé d'une toxicité du lithium malgré la lithiémie en zone thérapeutique. Arrêt du lithium (remplacé par un antipsychotique). Administration d'amiloride. Evolution rapidement favorable avec disparition de la polyurie, de la dysarthrie et de la confusion.

*Jacob JE et al. Looking Beyond Numbers : Lithium Toxicity Within Therapeutic Levels. The American Journal of Medicine. avr 2020;133(4):e155-e156.  
DOI :10.1016/j.amjmed.2019.09.021*