

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
- J. Moragny
- A. Toumi

La revue VIGIPHARMAMIENS est élaborée sans financement externe et sans conflit d'intérêt.

Les anciens numéros et une fiche de déclaration sont disponibles 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- L'ANSM diffuse des documents visant à améliorer l'information des femmes vis-à-vis du risque de méningiome avec nomégestrol et chlormadinone (Lutényl®, Lutéran®, génériques).....

2- Le tofacitinib (Xeljanz®) ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique après 65 ans et/ou en cas de facteur de risque cardiovasculaire ou de tumeurs malignes

3- Mise en garde concernant le risque de réactions cutanées sévères avec l'atézolizumab (Tecentriq®)

II- CAMPAGNE NATIONALE DESTINÉE À ALERTER POUR REDUIRE LES RISQUES LIÉS À LA PRISE DE MÉDICAMENTS AU COURS DE LA GROSSESSE 3

III- LE PARACÉTAMOL, À NE PAS UTILISER DE FAÇON EXCESSIVE AU COURS DE LA GROSSESSE 4

IV- SUIVI DES EFFETS INDÉSIRABLES POTENTIELLEMENT LIÉS AUX VACCINS CONTRE LA COVID 19 (SUITE) 5

V- VACCINATION CONTRE COVID-19 ET GROSSESSE 6

VI- RISQUE POTENTIELLEMENT MAJORÉ DE PSORIASIS CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS PAR IEC ET PAR ANTAGONISTES CALCIQUES 6

VII- AUGMENTATION RÉCENTE DU RISQUE DE MÉSUSAGE ET DE COMPLICATIONS GRAVES ET DE DÉPENDANCE AUX GABAPENTINOÏDES, EN PARTICULIER A LA PRÉGABALINE (Lyrica®) 7

VIII- REFLETS DE LA LITTÉRATURE 9

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- L'ANSM diffuse des documents visant à améliorer l'information des femmes vis-à-vis du risque de méningiome avec nomégestrol et chlormadinone (Lutényl®, Lutéran®, génériques)

Les prescriptions de ces progestatifs qui peuvent comme l'acétate de cyprotérone (Androcur®) être à l'origine de méningiomes, d'où une restriction de leurs indications (cf VigipharmAmiens de janvier 2021), doivent désormais être associées à la remise d'un document d'information (mesure applicable depuis le 01/07/2021). Celui-ci, rédigé en concertation avec les associations de patientes et les professionnels de santé concernés, vise à mieux informer les patientes et à faciliter les échanges lors de la décision du recours ou non à ce type de traitement. En début de traitement, la prescription devra porter la mention « traitement inférieur à un an », mention qui sera nécessaire pour que le médicament puisse être délivré par le pharmacien. Pour les traitements de durée supérieure à un an, il sera nécessaire de réévaluer, à l'occasion d'une consultation de gynécologie, l'intérêt de la poursuite du traitement en fonction du rapport bénéfice-risque individuel. A partir du 01/01/2022 le document d'information devra être remis à la patiente avec une attestation co-signée.

Le document précise :

- la multiplication par 12 du risque de méningiome après 5 ans de traitement par nomégestrol (Lutényl® et génériques), par 7 après 3,5 ans pour chlormadinone (Lutéran® et génériques),
- ce qu'est un méningiome,
- que ce traitement n'a été prescrit qu'en dernier recours pour une pathologie gynécologique invalidante comme l'endométriose, des règles très abondantes irrégulières et prolongées liées ou non à un fibrome utérin,
- que le rapport bénéfice-risque avait été favorable,
- le rythme et les indications des IRM cérébrales,
- les symptômes qui doivent alerter sur la possibilité d'installation d'un méningiome.

(1) ANSM. Lutényl/Lutéran : des documents pour garantir l'information des femmes sur

l'augmentation du risque de méningiome. Point d'information 02/07/2021.

(2) ANSM. Information pour les patientes. Lutényl, Lutéran et leurs génériques (acétate de nomégestrol 3,75 ou 5 mg et acétate de chlormadinone 5 ou 10 mg). Juillet 2021.

2- Le tofacitinib (Xeljanz®) ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique après 65 ans et/ou en cas de facteur de risque cardiovasculaire ou de tumeurs malignes

Le tofacitinib (Xeljanz®) est un inhibiteur de JAK indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique et de la recolite hémorragique.

Les données préliminaires d'un essai clinique chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde font état de risque plus élevé d'événements cardiovasculaires et de tumeurs malignes (cancer du poumon et lymphome) chez les patients traités par tofacitinib en comparaison aux patients traités avec un anti-TNF-alpha.

Ces données ont été à l'origine d'une lettre aux professionnels de santé par l'ANSM (1) et est en cours d'évaluation par l'Agence Européenne du médicament (EMA) avec les premières conclusions de son Comité de Pharmacovigilance (PRAC) (2).

Il est considéré par ce comité que du fait d'un risque augmenté d'infections, d'infarctus du myocarde et de tumeurs malignes, Xeljanz ne doit être utilisé chez les patients de plus de 65 ans et/ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaire et de tumeurs malignes qu'en l'absence d'alternative thérapeutique.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice et le matériel éducatif (carte patient, guide destiné aux professionnels de santé, liste de contrôle pour le prescripteur, référentiel internet) seront prochainement mis à jour avec ces informations.

(1) ANSM. Xeljanz® (tofacitinib) : les résultats préliminaires d'un essai clinique indiquent une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de tumeurs malignes (à l'exclusion du cancer cutané non-

mélanome) avec tofacitinib et comparaison aux anti-TNF-alpha. Information destinée aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie et en hépato-gastro-entérologie. 24/03/2021.

(2) PRAC : Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 7-10 June 2021.

3- Mise en garde concernant le risque de réactions cutanées sévères avec l'atézolizumab (Tecentriq®)

L'EMA et l'ANSM (comme l'ensemble des agences du médicament des pays de l'UE et le Royaume Uni) ont diffusé une lettre aux professionnels de santé concernant le risque de réactions cutanées sévères associées à la prise de cet anticorps anti-PDL1 indiqué dans le carcinome urothélial et le cancer bronchique non à petites cellules localement avancés ou métastatiques. Cette information fait suite à l'enregistrement de 99 cas de réactions cutanées sévères dont 1 cas d'évolution fatale chez une patiente traitée en monothérapie par ce

médicament. Ces cas incluaient des syndromes de Stevens Johnson et des nécrolyses épidermiques toxiques. Pour ces deux types de réactions cutanées ainsi que pour d'autres effets indésirables cutanés sévères de grade 4, l'arrêt du traitement s'impose. Le patient doit être adressé à un dermatologue qui va confirmer le diagnostic et prendre en charge le patient.

L'atézolizumab doit par ailleurs être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents de réaction cutanée sévère ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital lors d'un traitement antérieur par un autre médicament anticancéreux immunostimulant (inhibiteur des points de contrôle de l'immunité).

ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Tecentriq® (atézolizumab) : risque de réactions cutanées sévères. Mars 2021.

II- CAMPAGNE NATIONALE DESTINÉE À ALERTER POUR REDUIRE LES RISQUES LIÉS À LA PRISE DE MÉDICAMENTS AU COURS DE LA GROSSESSE

L'ANSM a mis en place une campagne visant à informer davantage et plus efficacement, d'une part, les professionnels de santé et d'autre part, les femmes pouvant être enceintes, des risques en particulier tératogènes et foetotoxiques liés à la prise de médicaments au cours de la grossesse.

Une étude publiée récemment (1) confirme la notion d'une prise de médicaments importante chez les femmes enceintes et parmi ceux-ci d'un nombre non négligeable de médicaments à risque tératogène et/ou foetotoxique avéré. Cette étude a été réalisée par le réseau REGARDS (Reproduction Gestation And Risk of Drugs), réseau financé par l'ANSM et coordonné par le CHU de Toulouse en coordination avec les CRPV, le CRAT (Centre de Référence des Agents Tératogènes) et les registres de malformations congénitales. Dans cette étude, ont été analysées les données de l'EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires extrait des Données de l'Assurance Maladie). Sur 18 279 grossesses analysées entre 2015 et 2016, 93 % ont été associées à une dispensation médicamenteuse d'en moyenne 7 ± 5 médicaments différents. Parmi ces médicaments, le plus prescrit étant le paracétamol (pour lequel des doutes existent sur une totale innocuité vis-à-vis du déroulement de la grossesse, cf mise au point suivante), on retrouve de nom-

breux médicaments pour lesquels les informations manquent en termes de sécurité de leur utilisation au cours de la grossesse et d'autres pour lesquels un risque tératogène et/ou foetotoxique est reconnu (parmi ceux-ci les AINS et les rétinoïdes et, même si cette prescription est devenue très rare chez la femme enceinte, l'acide valproïque). Pour les rétinoïdes, sont retrouvées des utilisations topiques (trétinoïne et adapalène) mais aussi systémiques, en particulier avec l'isotrétinoïne (ex RoAccutane®, Acnétrait®, Contracné®, Curacné®, Procuta®). Les formes topiques (comme les formes systémiques) de rétinoïdes sont formellement contre-indiquées au cours de la grossesse.

Par ailleurs, seules 3 femmes sur 10 se déclarent suffisamment informées sur les risques liés aux médicaments pendant la grossesse.

L'ANSM (2) a donc décidé de renforcer sa surveillance des risques liés à l'exposition à des médicaments en cours de grossesse avec la mise en place d'une cellule dédiée, la cellule RGA (Cellule Reproduction - Grossesse - Allaitement). Cette cellule intervient au niveau des demandes et des modifications d'AMM, évalue les signaux d'alerte transmis par les CRPV et par la littérature internationale et participe à la mise en place des mesures

de réduction des risques. Des programmes de prévention grossesse sont mis en place pour les médicaments suivants :

- Acitrétine (Soriatane®)
- Alitrétinoïne (Toctino®, Alizem®)
- Hydroxycarbamide (Siklos®)
- Isotrétinoïne (Acnétrait®, Contracné®, Curacné®, Procuta®)
- Lénalidomide (Revlimid®)
- Mitoxantrone (Novantrone®, Elsep®, génériques)
- Mycophénolate mofétil (Cellcept®, Myfortic®, génériques)
- Pomalidomide (Imnovid®)
- Sonidégib (Odonzo®)
- Thalidomide (Thalidomide Celgène®, génériques)
- Valproate et dérivés (Dépakine, Dépakine Chrono®, Micropakine®, Dépakote®, génériques)
- Vismodégib (Erivedge®).

Pour ces médicaments, des conditions particulières de prescription et de délivrance peuvent être mises en place (prescription par spécialiste, accord de soins signé, présentation de tests de grossesse négatifs...).

Les messages grand public portent sur la diffusion d'informations visant à faire passer différents messages : éviter l'utilisation de médicaments pendant la grossesse y compris ceux vendus sans ordonnance, toujours prendre l'avis d'un professionnel de santé avant toute prise de médicaments pendant la grossesse, médecin, sage-femme ou pharmacien. Une vidéo pédagogique, une affiche et un dépliant « Médicaments et grossesse. Les bons réflexes à adopter » sont également disponibles reprenant l'ensemble des messages avec des formules comme « Enceinte, les médicaments c'est pas n'importe comment », « pas d'automédication » mais aussi « n'arrêtez jamais seule votre traitement », « informez tous les professionnels de santé qui suivent votre grossesse »...

Aussi, des messages spécifiques sont disponibles sur le site de l'ANSM et destinées aux personnels de santé (<https://ansm.sante.fr>).

Enfin, des dossiers spécifiques concernent certains risques de la prise de médicaments pendant la grossesse :

- Le traitement des nausées au cours de la grossesse
- Le traitement de la douleur au cours de la grossesse
- Les médicaments utilisés en cardiologie
- Antiépileptiques et grossesse
- Traitement par isotrétinoïne
- Traitement de la sclérose en plaques pendant la grossesse
- Traitement de substitution nicotinique pendant la grossesse.

(1) Arayo M et coll. Drug prescription in french pregnant women between 2015 and 2016 : a study in the EGB database. Therapies 2021 ; 76 : 239-47.

(2) ANSM. Différents documents dont

- la surveillance des risques par l'ANSM
- une campagne pour alerter et réduire les risques.

- informations pour les professionnels de santé
- risques liés à la prise de médicaments en fonction de la période de grossesse... documents mis à jour le 01/06/2021.

- les programmes de prévention des grossesses (mise à jour du 11/06/2021). <https://ansm.sante.fr>



III- LE PARACÉTAMOL, À NE PAS UTILISER DE FAÇON EXCESSIVE AU COURS DE LA GROSSESSE

Le paracétamol est considéré comme pouvant être utilisé chez la femme enceinte (contrairement aux AINS), ceci quel que soit le terme de la grossesse. Il

est cependant bien recommandé de **ne l'utiliser qu'à dose minimale efficace et pour la durée la plus courte possible**. Si ce médicament ne pos-

sède pas de risque avéré de tératogénèse ou de foetotoxicité, deux travaux pharmaco-épidémiologiques récents font état de deux risques potentiels. Le premier est celui de pouvoir être à l'origine d'une majoration faible mais significative d'incidence de **trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDHA) et de troubles du spectre de l'autisme (TSA)**, de l'ordre de 20 % dans une étude (1) portant sur l'analyse de 6 cohortes (un peu plus de 73 800 grossesses) alors que la prise post-natale de paracétamol par la mère n'était pas dans cette étude associée à un tel surrisque. Le second risque confirmé également très récemment est celui de **fermeture prématurée du canal artériel (*in utero*)** (2). Il est à noter que le paracétamol peut (comme les AINS) être utilisé chez les enfants prématurés chez qui le canal artériel reste ouvert après la naissance. Le biais d'indication peut *a priori* être exclu dans la mesure où la fièvre et l'infection qui peuvent justifier la prise de paracétamol sont à l'origine d'une augmentation des taux de prostaglandines qui tendent au contraire à maintenir ouvert le canal artériel.

Au total, le paracétamol peut être utilisé chez la femme enceinte pour traiter les phénomènes douloureux du fait de l'absence d'effet néfaste sur le développement du fœtus mais comme indiqué dans les recommandations aux doses les plus faibles et pendant la durée la plus courte possible.

(1) Alemany S et al. Prenatal and postnatal exposure to acetaminophen in relation to autism spectrum and attention deficit and hyperactivity symptoms in childhood : meta-analysis in six European population-based cohorts. *Am J Epidemiol* 28 mai 2021. Doi : 10.1007/s10654-00754-4

(2) Hauben M et al. Maternal paracetamol intake and fetal ductus arteriosus constriction/closure : comprehensive signal evaluation using the Austin Bradford Hill criteria. *Eur J Clin Pharmacol* 2021 ; 77 : 1019-28.

IV- SUIVI DES EFFETS INDÉSIRABLES POTENTIELLEMENT LIÉS AUX VACCINS CONTRE LA COVID 19 (SUITE)

Nous avons évoqué dans les numéros précédents de VigipharmAmiens le suivi de pharmacovigilance de ces vaccins et les informations diffusées à ce sujet lors des réunions de leur suivi. Ces réunions, d'hebdomadaires qu'elles étaient, se déroulent maintenant toutes les 2 semaines.

A la date du 24 juin plus de 39 233 000 injections avaient été réalisées avec le vaccin Comirnaty (de Pfizer BioNtech), 4 682 000 avec le vaccin Spikevax (Moderna), 6 545 000 avec le vaccin Vaxzévria (AstraZénéca) et 527 000 avec le vaccin de Janssen (Covid-19 vaccine).

Le suivi de ces vaccins est rassurant quant à leur sécurité d'emploi. Un suivi particulier concerne des cas de **myocardites et/ou péricardites** observés avec ces différents vaccins, tous d'évolution favorable et ne remettant pas en cause leur rapport bénéfice-risque. Pour le vaccin Vaxzevria d'Astra Zénéca dont le suivi est assuré par les CRPV d'Amiens et de Rouen, le principal effet indésirable rapporté est la survenue de syndromes pseudo-grippaux (avec fièvre et céphalées) d'évolution rapidement favorable. Un suivi particulier concerne le risque de **thrombose atypique** et de **troubles de coagulation** extrêmement rares

(thromboses cérébrales, splanchniques, multi-sites, éventuellement associées à une thrombopénie et CIVD isolées). Pour le vaccin de Janssen utilisé depuis le 24/04 chez les personnes âgées de plus de 55 ans, le principal effet indésirable notifié est la survenue de malaises dans les suites de l'injection (« réactogénicité ») et un cas de péricardite d'évolution favorable.

A noter pour le vaccin Vaxzevria d'AstraZénéca, la survenue de **syndromes de fuite capillaire** (correspondant à la fuite de plasma à partir des capillaires de survenue très rare (6 cas identifiés par le Comité de pharmacovigilance européen PRAC sur 78 millions de personnes vaccinées en Europe et au Royaume Uni). Ce syndrome se traduit par des oedèmes généralisés et peut nécessiter une prise en charge en unité de soins intensifs. Une contre-indication a été formulée pour ce vaccin chez les personnes ayant des antécédents de syndrome de fuite capillaire.

ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Vaxzevria/COVID-19 vaccine AstraZeneca : contre-indication chez les personnes ayant des antécédents de syndrome de fuite capillaire (SFC). 02/07/2021.

V- VACCINATION CONTRE COVID-19 ET GROSSESSE

Les données concernant la vaccination contre la Covid-19 disponibles sont rassurantes quant à un éventuel risque chez la femme enceinte ou allaitante. Il s'agit de données conduites chez l'animal ne retrouvant pas d'élément suggestif d'un risque embryo- ou foetotoxique. Des données cliniques en particulier réalisées avec les vaccins à ARNm ont également été rapportées et apparaissent rassurantes, ce qui fait que depuis le 03/04/2021, les femmes enceintes à partir du 2^{ème} trimestre sont prioritaires pour l'accès à ces vaccins en particulier si elles présentent une pathologie ou une activité professionnelle pouvant les mettre en contact avec des patients atteints de Covid-19. Une vaccination également chez les femmes enceintes qui présentent des co-morbidités comme HTA, diabète, excès pondéral... est recommandée car elles apparaissent particulièrement à risque de développer une forme sévère de la Covid-19 en particulier lors du 3^{ème} trimestre de grossesse.

La recherche d'anomalies placentaires dans une étude aux USA, a été menée chez des femmes enceintes, soit vaccinées pendant leur grossesse (dans 84 cas), soit non vaccinées (116) ne montre aucune différence et, en particulier, aucune des lésions décrites au cours d'infections à SARS-COV-2 (1). Des données cliniques récentes confirment la sécurité de la vaccination sur le déroulement et l'issue de la grossesse de patientes vaccinées au cours de celle-ci, comme une étude très récente menée aux USA sur 35 691 femmes enceintes ayant reçu une vaccination à ARNm (2).

Les données qui sont en faveur d'une sécurité et des bénéfices des vaccins à ARNm, sont par contre beaucoup plus limitées en ce qui concerne le vaccin à vecteur viral Vaxzévria d'AstraZéneca et, de ce fait, ce vaccin n'est pas recommandé à ce jour lors de la grossesse (3).

Le suivi observationnel d'une cohorte prospective pour mieux évaluer la sécurité d'emploi de vaccins contre la Covid-19 (étude COVACPREG) va être réalisée par l'ANSM en coordination avec les CRPV de Lyon et de Toulouse (4).

(1) Shanes ED et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV2) vaccination in pregnancy. Measures in immunity and placental histopathology. *Obst Gynecol* 2021 ; 11 mai.

(2) Shimabukuro TT et al. Preliminary findings on mRNA covid-19 vaccine safety in pregnant persons. *N Engl J Med* 17 juin 2021 ; 384 : 2273-82. Doi:10.1056/NEJMoa2104983

(3) ANSM. Enquête de pharmacovigilance sur les effets indésirables des vaccins Covid 19 chez les femmes enceintes et allaitantes. Période du 27/12/2020 au 14/05/2021. 21/05/2021.

(4) ANSM. COVID-19-vaccins et femmes enceintes. 01/06/2021.

VI- RISQUE POTENTIELLEMENT MAJORÉ DE PSORIASIS CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS PAR IEC ET PAR ANTAGONISTES CALCIQUES

La prise de certains médicaments peut être à l'origine d'apparition ou d'aggravation de psoriasis. Leur liste s'allonge régulièrement. Parmi les médicaments où ce risque apparaît assez bien établi, figurent le lithium, les anti-TNF α (avec la notion de psoriasis paradoxal), les antipaludéens de synthèse en particulier la chloroquine. Pour d'autres médicaments, leur rôle est suspecté avec des données contradictoires et faisant l'objet de débats. Des données récentes concernent un rôle

potentiel de médicaments utilisés pour traiter l'HTA dans la survenue ou l'aggravation de psoriasis ou l'apparition de lésions psoriasiformes. L'équipe du CRPV de Reims a réalisé des analyses des données de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) à ce sujet. Deux publications récentes de ce groupe font état d'études cas non cas concernant d'une part les IEC (1), d'autre part les inhibiteurs calciques (2).

En ce qui concerne les **IEC** (1), 100 cas notifiés de psoriasis après prise de ces médicaments étaient analysés et mettaient en évidence un rapport de risque ROR de 2,40 (IC 95 % entre 1,06 et 2,95). Dans 67 % des cas, le psoriasis est apparu dans l'année suivant la mise en route du traitement et une disparition de celui-ci était rapportée dans 73 % des cas. Le rapport de risque était significatif pour le lisinopril, le captopril, le ramipril et le pé-rindopril. Il était par ailleurs fait état de 21 cas rapportés dans la littérature pour lesquels les délais de survenue étaient suggestifs (1 semaine à 4 mois). Le rôle de la bradykinine dont la dégradation dépend en partie de l'enzyme de conversion (kininase II) a été évoqué (rôle dans la production de médiateurs pro-inflammatoires ?).

En ce qui concerne les **inhibiteurs calciques**, l'étude cas-non cas sur les données de la BNPV (2) a porté sur 94 cas notifiés avec un délai de survenue inférieur à 2 ans dans 64 % des cas et une évolution favorable à l'arrêt signalée dans 71 % des cas. Le ROR était de 2,45 (IC 95 % 1,99 – 3,02). Il était le plus élevé avec la nifédipine, la lercanidipine et la lacidipine. Parmi les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, seul le vérapamil avait un rapport de risque significatif. Il est discuté un rôle possible d'une modification de gradient de calcium au niveau de l'épiderme pouvant favoriser la prolifération des kératinocytes et la libération de cytokines pro-inflammatoires. La prise concomi-

tante d'IEC pourrait favoriser la survenue sous inhibiteurs calciques de psoriasis.

Des données contradictoires existent dans la littérature sur de tels risques avec ces classes thérapeutiques, mais de plus en plus, le rôle de ces médicaments apparaît devoir être évoqué. Se poser la question et notifier en pharmacovigilance.

(1) Azzouz B et coll. Psoriasis after exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors : French Pharmacovigilance data and review of the literature . Drug Safety 2019 ; 42 : 1507-13.

(2) Azzouz B et coll. Calcium channel blocker exposure and psoriasis risk : pharmacovigilance investigation and literature data. Therapies 2021 ; 76 : 5-11.

VII- AUGMENTATION RÉCENTE DU RISQUE DE MÉSUSAGE ET DE COMPLICATIONS GRAVES ET DE DÉPENDANCE AUX GABAPENTINOÏDES, EN PARTICULIER A LA PRÉGABALINE (Lyrica®)

La prégabaline (Lyrica®) appartient, avec la gabapentine (Neurontin®), à la classe pharmacologique des gabapentinoïdes. Ces dérivés du GABA (acide gamma-aminobutyrique), sans effet sur les cibles pharmacologiques de ce neuromédiateur, réduisent de ce fait l'activité des canaux calciques voltage-dépendant du SNC situés au niveau des terminaisons présynaptiques et réduisent de ce fait la libération de neurotransmetteurs excitateurs dont le glutamate. Ces médicaments ont des indications thérapeutiques essentiellement dans l'épilepsie et dans les douleurs neuropathiques périphériques. La principale différence entre ces deux produits est d'ordre pharmacocinétique, une absorption nettement plus rapide de la prégabaline après sa prise orale. Depuis une dizaine d'années, la notion d'un risque de mésusage essentiellement de la prégabaline, en particulier d'utilisations détournées à des fins récréatives surtout par des pa-

tients dépendants aux opioïdes, a été rapportée dans plusieurs pays justifiant la mise en place de mesures de réglementation de prescription et de délivrance de ces médicaments. Les cas enregistrés par le réseau français d'addictovigilance étaient très rares jusqu'en 2014. Depuis cette date, il apparaît que les cas de mésusage et d'abus de prégabaline tendent à augmenter et peuvent être à l'origine de complications cliniques graves et de décès.

Une enquête a été réalisée (1) sur les données du réseau national d'addictovigilance, système qui, sous l'autorité de l'ANSM, évalue le potentiel d'utilisation détournée et abusive de ces médicaments. Les indicateurs d'abus sont l'association avec d'autres substances psycho-actives, la recherche d'effets non thérapeutiques, l'obtention illégale, la nécessité d'une prise en charge hospitalière ou dans un centre d'addictologie. L'enquête a porté sur la période 2010 – 2019. Sur cette pé-

riode, il y a eu 258 notifications spontanées relatives à l'abus de prégabaline (et 7 de gabapentine). Au total, étaient enregistrées 816 ordonnances falsifiées et dans 145 cas, la prise détournée de gabapentinoïdes concernant des patients consommateurs de drogues. 31 cas de décès associés à l'utilisation de gabapentinoïdes (25 avec la prégabaline et 6 avec la gabapentine) étaient enregistrés.

L'un des points importants de cette enquête est l'augmentation très importante du nombre de cas depuis 2018 (ne s'expliquant pas seulement par la plus grande efficacité du système d'addictovigilance) et une multiplication par plus de 2 entre 2018 et 2019. Les données de l'enquête OSIAP 2019 ont montré que la prégabaline est devenue le premier médicament mentionné dans les ordonnances falsifiées présentées en pharmacie. La prise détournée de prégabaline s'explique par la recherche d'euphorie, de psycho-stimulation...

Sur les 258 notifications d'abus de prégabaline, une prise en charge hospitalière a été nécessaire dans 38,8 % des cas. Dans 125 cas (48,4 % du total), des complications cliniques sont survenues (106 dans un contexte de polytoxicomanie et 19 avec la prégabaline seule). Ces complications étaient neurologiques (essentiellement troubles de conscience, convulsion chez un patient non épileptique) puis psychiatriques (troubles du comportement, agitation, impulsivité, désinhibition, comportements suicidaires), troubles du rythme, respiratoires...

Il apparaît important de bien prendre en compte ce risque, lequel est significatif chez des patients déjà dépendants en particulier aux opioïdes, mais qui peut s'observer également en l'absence de toute dépendance préalable.

(1) Tambon M et coll. Gabapentinoid abuse in France : evidence of health consequences and new points of vigilance. *Front. Psychiatry* 2021 ; 12 : doi : 10.3389/fpsy.2021.639780.

VIII- REFLETS DE LA LITTERATURE

ACICLOVIR (Zovirax®)

Néphropathie tubulointerstitielle, Insuffisance rénale aiguë

Deux cas chez des enfants âgés de 8 et 10 ans qui ont présenté une néphrite interstitielle aiguë sous traitement par aciclovir i.v. pour une infection à *Variella zoster*. Dans les 2 cas, apparition d'un syndrome néphrotique, dégradation de la fonction rénale. Infiltrat de l'interstitium rénal par lymphocytes et éosinophiles. Evolution favorable sous corticothérapie après arrêt de l'aciclovir. *Pańczyk-Tomaszewska M et al. Acute tubulointerstitial nephritis following aciclovir treatment for chickenpox in children with nephrotic syndrome – a report of two cases. ceji. 2020;45(4):494-497. DOI:10.5114/ceji.2020.103426*

APIXABAN (Eliquis®)

Eruption lichénoïde

Chez un patient âgé de 78 ans sous apixaban depuis 8 semaines (patient présentant une fibrillation auriculaire), apparition d'une éruption cutanée d'extension progressive siégeant au niveau des extrémités des membres des

avant-bras, du torse, plages hyperpigmentées avec des zones excoriées avec des lésions violacées. Traitement par dermocorticoïdes qui devra être prolongé plusieurs semaines. Evolution ensuite favorable. Réapparition des lésions cutanées lors d'une reprise à distance du traitement par apixaban. Traitement ultérieur par rivaroxaban sans manifestation même retardée d'hypersensibilité cutanée. Aucun autre cas retrouvé dans la littérature, 8 cas d'éruption lichénoïde rapportés dans la base OMS de pharmacovigilance.

Patil T et al. A rare case report of apixaban-induced lichenoid eruption. Therapeutic Advances in Drug Safety. janv 2020;11:204209862093788. DOI:10.1177/2042098620937884

ARIPIPRAZOLE (Abilify®)

Hocquet

Description de 3 cas d'accès prolongés (environ 8 h) et très gênants de hoquet dans les suites de la mise en route d'un traitement par cet antipsychotique de 2ème génération, agoniste partiel des récep-

teurs dopaminergiques D2 et sérotoninergiques 5HT1A, antagoniste 5HT2A. Effet indésirable rapporté chez des patients âgés de 20, 22 et 41 ans chez qui ce traitement était administré pour des troubles bipolaires. Dans 2 cas, dans les 8 h suivant la 1ère prise et dans les suites d'une majoration de dose dans le 3ème cas. Dans 2 cas, le hoquet a disparu après administration de faibles doses de gabapentine.

Carbone MG et al. Protracted Hiccups Induced by Aripiprazole and Regressed after Administration of Gabapentin. Case Reports in Psychiatry. 22 avr 2021;2021:1-7. DOI:10.1155/2021/5567152

ATORVASTATINE

(Tahor®,...)

Myopathie nécrosante auto-immune

Cas d'un patient âgé de 52 ans traité par atorvastatine depuis environ 4 ans qui présente une faiblesse musculaire proximale des membres supérieurs et inférieurs d'aggravation progressive avec chute liée à la faiblesse musculaire. Les CPK sont retrouvés très élevés (> 10000 UI/l) sans

altération de la fonction rénale. Arrêt de l'atorvastatine ne permettant pas d'amélioration de la force musculaire. Taux de CPK toujours très élevés. Il est alors mis en évidence la présence d'anticorps spécifiques de myosites dont des anticorps anti-HMG-CoA réductase. A l'IRM, il est objectivé un oedème des muscles et à la biopsie la présence de fibres musculaires nécrotiques et atrophiées au sein de fibres normales. Traitement alors institué par corticoïdes et méthotrexate permettant une nette diminution des taux de CPK. Cependant, lorsque la dose de corticoïdes a été réduite, il est observé une réascension de ces taux. Traitement alors par immunoglobulines. Amélioration ensuite progressive de la force musculaire.

Ghaffar MT et al. Statin-induced necrotising autoimmune myopathy: a rare complication of statin therapy. BMJ Case Rep. avr 2021;14(4):e240865. DOI:10.1136/bcr-2020-240865

ATORVASTATINE

(Tahor®,...)

Angioedème

Chez une patiente âgée de 60 ans sans antécédent d'angioedème ou d'urticaire qui a présenté moins d'une heure après

une première prise d'atorvastatine un gonflement des lèvres et de la langue avec sensation d'engourdissement au niveau de la face. Le lendemain, dans les suites de la seconde prise d'atorvastatine, oedème facial important avec difficultés respiratoires, difficultés à parler et à avaler. Arrêt du traitement et prise de corticoïdes et d'anti-H1. Evolution rapidement favorable. Huit mois plus tard, prescription de rosuvastatine, en raison d'une hypercholestérolémie persistante, survenue d'un oedème des lèvres quelques minutes après la 1ère prise. Effet indésirable ayant fait l'objet de très rares publications (six cas seulement retrouvés par les auteurs dans la littérature avec différentes statines). Rôle d'une hyperexpression des récepteurs β_2 de la bradykinine ?

Zgolli F et coll. Recurrent angioedema induced by statins. Therapies. févr 2021;S004059572100072X

DOI:10.1016/j.therap.2021.02.004

COTRIMOXAZOLE

(Bactrim®,...)

Cristallurie

Patient âgé de 42 ans traité depuis une semaine par cotrimoxazole (sulfaméthoxazole - triméthoprime) en i.v. pour une pneumo-

cystose chez qui s'installe oligurie et sensation de fatigue. Dégradation de la fonction rénale alors mise en évidence sans hyperkaliémie. Leucocyturie de faible abondance. A l'analyse des urines, mise en évidence de cristaux en forme d'éventail avec aspect en « épis de blé ». Il est conclu à une cristallurie. Arrêt du cotrimoxazole, réhydratation i.v. Evolution ensuite favorable. Une cristallurie peut être d'origine médicamenteuse et a été rapportée avec les sulfamides antibactériens mais aussi les quinolones, l'amoxicilline, la vancomycine, la nitrofurantoïne, les antiprotéases du VIH, le triamterène... (voir VigipharmAmiens de mars 2018 et règles de bon usage de l'amoxicilline injectable de l'ANSM cité dans le même numéro de VigipharmAmiens). Pour le cotrimoxazole, la formation de cristaux concerne l'un des métabolites du sulfométhoxazole, le N-acétylsulfaméthoxazole.

Thammavaranucupt K et al. Sulfonamide crystals. New England Journal of Medicine 2021. 384(11):1053.

COTRIMOXAZOLE

(Bactrim®,...)

Hyperkaliémie

Rapportée chez un patient âgé de 71 ans traité par

cotrimoxazole (sulfaméthoxazole-triméthoprime) pour une pneumopathie à *Pneumocystis Jirovecii*. Survenue au 3ème jour du traitement d'une hyperkaliémie et d'un épisode spontanément résolutif de tachycardie ventriculaire. Evolution favorable de la kaliémie après arrêt du cotrimoxazole (et hémodialyse). Le triméthoprime est connu pour avoir des effets proches de ceux du triamterène et de l'amiloride sur l'élimination rénale du potassium. Des cas d'hyperkaliémie sévère (très rares) ont été rapportés avec le cotrimoxazole en particulier chez des patients sous inhibiteur du système rénine-angiotensine (IEC ou comme, dans ce cas, sartans).

Fernández Ruiz D et al. Hyperkalemia secondary to trimethoprim-sulfamethoxazole. Medicina Clínica (English Edition). avr 2021;156(8):415-416.

DOI :10.1016/j.medcle.2020.01.032

IBUPROFENE

Syndrome néphrotique

Lié à une glomérulonéphrite extramembraneuse chez une adolescente de 15 ans qui prenait depuis 6 mois de fortes doses de cet AINS pour des douleurs abdominales menstruelles. Apparition d'oedèmes bilatéraux des membres inférieurs et d'une prise de poids. Le bilan alors réalisé met en évidence une hyponatrémie, une hypoprotidémie, une élévation des lipides et une protéinurie massive. A la biopsie rénale, pas d'anomalie significative en microscopie optique mais en immunofluorescence mise en évidence de dépôts glomérulaires et mésangiaux d'IgG et de complément C19 sans dépôts d'IgA et de C3. En microscopie électronique, dépôts denses sous épithéliaux et mésangiaux. Diagnostic posé de glomérulonéphrite extramembraneuse. Des cas rapportés mais seulement chez des adultes. Evolution lentement favorable. *Shah S et al. Case report : a rare presentation of NSAID-induced membranous in a pediatric patient. Frontiers in Pediatrics. avr*

2021;9:https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics.

NIVOLUMAB (Opdivo®)

Acidocétose diabétique

Acidocétose survenue chez un patient âgé de 77 ans révélatrice de la survenue d'un diabète de type I de mécanisme immunologique sous cet anti-PD-1 inhibiteur de contrôle de l'immunité cellulaire administré dans le cadre du traitement d'une tumeur neuro-endocrine de haut grade métastatique. Hospitalisation en urgence au bout de 15 cures (200 mg toutes les 2 semaines) pour polyurie, polydipsie, altération de l'état général. Diagnostic alors posé d'acidocétose avec glycémie à 8 g/l. Bilan glycémique réalisé quelques années plus tôt, normal. Evolution favorable sous insuline i.v, réhydratation. *Delasos L et al. New onset diabetes with ketoacidosis following nivolumab immunotherapy: A case report and review of literature. J Oncol Pharm Pract. avr 2021;27(3):716-721. DOI :10.1177/1078155220943949*