

# Viginews

## CAS CLINIQUE

*Syndrome de Sweet*

2

## PHARMACOLOGIE

*Pharmacologie des  
hypocholestérolémiants,  
anti-PCSK9*

4

## REVUE

### DE LA LITTÉRATURE

*Le Zhang, et al.  
Médicaments des troubles  
de l'attention avec  
et sans hyperactivité pris  
au long cours et risque  
des maladies  
cardiovasculaires.*

5

## EN DIRECT

### DES AGENCES

*Actualités*

6

n°18  
04.2024



# Syndrome de Sweet

## Cas Clinique

Homme septuagénaire aux antécédents multiples : maladie aortique, insuffisance mitrale, cancer du rein gauche traité par néphrectomie, colique néphrétique sur un calcul de l'uretère. Son traitement habituel comprend du bicarbonate de sodium, bisoprolol, ramipril, acide acétylsalicylique, lansoprazole et paracétamol.

Le patient est hospitalisé pour un sepsis à *E. coli* à point de départ urinaire. L'antibiothérapie initiale par ceftriaxone et amikacine est rapidement modifiée pour du cotrimoxazole après réception de l'antibiogramme. Cinq jours plus tard, une majoration du syndrome inflammatoire biologique accompagnée de fièvre et d'asthénie motive l'arrêt du cotrimoxazole. Le lendemain, le patient présente une éruption cutanée localisée aux mains à type de lésions érythémateuses papuleuses pseudo-nodulaires arrondies. Ces lésions sont douloureuses, à type de brûlures, notamment à la pression. D'autres lésions intéressent les paupières (érythrodème palpébral associé à des lésions érythémateuses légères érosives) et le crâne. Trois jours plus tard, l'éruption s'étend au niveau du tronc avec quelques papules. Une biopsie cutanée retrouve des données morphologiques en faveur d'un diagnostic anatomo-pathologique de dermatose neutrophilique de type syndrome de Sweet. L'évolution est favorable en 10 à 15 jours à la fois sur les plans cutané et systémique avec la disparition du syndrome fébrile.

## Discussion <sup>(1-2)</sup>

Le syndrome de Sweet (SS) fait partie de la famille des dermatoses neutrophiliques (DN) avec une localisation de l'infiltrat au niveau du derme superficiel. Décrite par le Dr Robert Douglas Sweet en 1964, le SS (ou DN fébrile aiguë ou mala-

die de Gomm-Button) se caractérise par une série de signes clinico-biologiques incluant de la fièvre, une neutrophilie, des lésions cutanées érythémateuses sensibles (papules, nodules et plaques) et un infiltrat diffus composé principalement de neutrophiles matures situés en général dans le derme supérieur. Le SS est une maladie rare (mais la plus fréquente des DN) avec une incidence de 3 cas par an par million d'individus.

## Grande variabilité des formes cliniques

Le SS peut être idiopathique, associé à des maladies systémiques (une tumeur maligne, une maladie auto-inflammatoire ou auto-immune), induit par des médicaments ou un phénomène de pathergie. Des formes gravidiques et pédiatriques sont aussi parfois rencontrées.

La forme médicamenteuse représente moins de 5 % des cas de SS. L'imputabilité est parfois difficile à établir du fait de la coexistence d'autres facteurs de risque de

DN. Une liste non exhaustive des médicaments les plus pourvoyeurs de SS peut être proposée (**Tableau 1**).

Martin S. et al. (2023) <sup>(3)</sup> ont réalisé une étude cas-non cas à partir des cas de SS de la base nationale de pharmacovigilance. Plus de 200 médicaments ont été mentionnés comme suspects, plus particulièrement les antibactériens (21,0 %), les antinéoplasiques (19,2 %) et les immunosuppresseurs (12,1 %). Le délai médian d'apparition après le début de la prise du médicament était de 15 jours (intervalle 1-1095). Les ROR les plus élevés ont été observés avec le bortézomib (74,04 [40,8-134,2]), l'azacitidine (72,14 [29,4-176,9]), le pegfilgrastim (67,05 [21,2-211,6]), l'azathioprine (55,46 [34,8-88,4]) et la bendamustine (35,84 [11,4-112,8]).

## Diagnostic

Quand une étiologie médicamenteuse est suspectée, 5 critères doivent être présents (**Tableau 2**).

La biopsie cutanée est nécessaire à la confirmation du diagnostic pour laquelle il

**Tableau 1. Médicaments incriminés à partir des cas de syndrome de Sweet référencés dans la base nationale de pharmacovigilance <sup>(3)</sup>**

<b>Antibactériens</b>	Amoxicilline-acide clavulanique Ofloxacine Pristinamycine Sulfaméthoxazole-triméthoprime
<b>Anti-inflammatoires</b>	Diclofénac
<b>Antinéoplasiques</b>	Azacitidine Bendamustine Bortézomib Hydroxycarbamide
<b>Antiviraux</b>	Valaciclovir
<b>Corticostéroïdes</b>	Dexaméthasone
<b>Immunostimulants</b>	Filgrastim Pegfilgrastim
<b>Immunosuppresseurs</b>	Azathioprine
<b>Vaccins</b>	Grippe Tozinaméran (vaccin anti-Covid, Comirnaty)

**Tableau 2. Critères diagnostiques du syndrome de Sweet d'étiologie médicamenteuse <sup>(10)</sup>**

<b>Forme médicamenteuse</b> 5 critères
A. Apparition soudaine de nodules ou plaques érythémateux douloureux
B. Infiltrat neutrophilique dense sans évidence de vascularite leucocytoplasique
C. Fièvre supérieure à 38°C
D. Lien temporel entre administration du médicament et présentation clinique ou récurrence
E. Disparition des lésions après l'arrêt du médicament ou un traitement par corticostéroïdes systémiques

est retrouvé, à l'histologie, un œdème du derme papillaire et un infiltrat neutrophilique périvasculaire et interstitiel. Le SS se distingue par l'association d'atteintes cutanées, de forme variable, et de manifestations extra-cutanées à localisation ubiquitaire.

## Atteintes cutanées <sup>(5-7) (4)</sup>

Les lésions cutanées sont typiquement des papules ou des nodules érythémateux à érythémato-violacés douloureux, confluent parfois en plaques. Les lésions, uniques ou multiples, sont le plus souvent asymétriques. Les zones les plus touchées sont les extrémités supérieures, le visage et le cou. En raison d'un œdème prononcé du derme superficiel, les lésions peuvent avoir un centre plus clair d'aspect vésiculeux ou même bulleux avec un aspect annulaire ou arciforme en périphérie. Le derme réticulaire est le siège d'une inflammation dense. En général, les lésions guérissent sans laisser de cicatrice.

La variabilité des formes cliniques cutanées et de l'aspect histologique de SS a conduit à élargir récemment le groupe de SS avec de nouvelles entités : SS bulleux, de type cellulite, nécrosant, cryptocoïde, éosinophilique, histiocytoïde, lymphocytaire, DN de la face dorsale des mains, syndrome Neuro-Sweet... <sup>(8)</sup>.

## Atteintes extra-cutanées

Les manifestations extra-cutanées peuvent intéresser tous les types d'organes avec, préférentiellement, une atteinte articulaire (arthralgies, arthrite), pulmonaire (syndrome interstitiel, syndrome bronchique, nodule excavé, épanchement pleural), oculaire (conjonctivite, épisclérite) et digestive. Des signes plus généraux peuvent survenir : fièvre, asthénie, syndrome pseudo-grippal, myalgies et céphalées. Le symptôme le plus fréquent est la fièvre, qui peut précéder de plusieurs jours ou semaines les lésions cutanées. Cependant, elle est absente dans 30 % des cas. Une leucocytose est fréquente.

Une maladie associée est régulièrement retrouvée telle qu'une leucémie aiguë myéloïde, un myélome multiple, une tumeur solide (notamment génito-urinaire, mammaire, pulmonaire et digestive), une maladie de Crohn, une rectocolite hémorragique, une maladie de Hodgkin, une primo-infection à CMV, une septicémie à *Pseudomonas aeruginosa*, une tubercu-

lose, un diabète... Il n'est pas rare que ces maladies soient diagnostiquées au décours d'un SS.

## Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques du SS ne sont pas complètement élucidés. La coexistence du SS avec des infections, des maladies auto-immunes, des néoplasies et des médicaments suggère une hyperactivité du système immunitaire, probablement médiée par des cytokines, entraînant un afflux de neutrophiles activés par l'interleukine(IL)-1. Différents acteurs ont été proposés : autoanticorps circulants, cytokines, cellules dendritiques dermiques, sérotypes HLA, complexes immuns et mécanismes leucotactiques. La présence d'IL-1, IL-2 et d'interféron gamma, mais pas d'IL-4, invite à penser que les lymphocytes T1 helper jouent un rôle dans la pathogenèse du SS idiopathique. L'apparition d'un SS après injection de G-CSF, GM-CSF et interféron gamma évoque l'hypothèse d'une surproduction et d'une régulation inappropriée de cytokines (IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, G-CSF et GM-CSF) dans la forme paraneoplasique. Enfin, des travaux menés sur modèle animal ont montré qu'une altération dans le gène codant pour la protéine tyrosine phosphatase non-receptor type 6 (Ptpn6) entraînait œdème, inflammation suppurative et neutrophilie évoquant une implication dans le SS <sup>(9)</sup>.

### → En pratique

**Le syndrome de Sweet revêt une pluralité de formes cliniques. L'étiologie médicamenteuse est finalement retrouvée dans moins de 5 % des cas. Diverses molécules sont incriminées avec une forte représentativité des antinéoplasiques, immunomodulateurs et antibiotiques. Il est difficile de déterminer si certains vaccins peuvent être mis en cause puisque le phénomène de pathergie peut déclencher la survenue d'un SS.**

### Références :

- Lang C., Quenan S. Syndrome de Sweet : un diagnostic à ne pas manquer. *Rev Med Suisse* 2017 ; 13 : 678-83
- Bouzidi H, Gallouj S, Amraoui N, Mernissi FZ, Harmouch T. Syndrome de Sweet: étude clinique et anatomopathologique sur 5 ans [Sweet Syndrome: Clinical and pathologic study over 5 years]. *Pan Afr Med J.* 2015 Apr 14;20:362. French. doi: 10.11604/pamj.2015.20.362.4274. PMID: 26185554; PMCID: PMC4495789.
- Martin S, Trenque T, Herlem E, Boulay C, Pizzoglio V, Azzouz B. Drug-induced Sweet's syndrome: A case/non-case study in the French pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol.* 2023 Aug 9. doi: 10.1111/bcp.15873. Epub ahead of print. PMID: 37555568.
- H. Chaker, E. Bahloul, S. Boudaya, F. Frikha, M. Ammar, A. Masmoudi, M. Mseddi, M. Amouri, H. Turki. Manifestations extra-cutanées du syndrome de Sweet : une série de 140 cas, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 145, Issue 12, Supplement, 2018, Pages S233-S234, ISSN 0151-9638, <https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.09.355>
- N. Ben Salah, L. Ines, K. Mouna, D. Syrine, B.A. Nouha, B. Hichem, J. Zili, Syndrome de Sweet : des associations ?, *La Revue de Médecine Interne*, Volume 43, Supplement 1, 2022, Pages A174-A175, ISSN 0248-8663, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2022.03.086>.
- M. Daldoul, A. Aounallah, S. Mokni, A. Belhassen, R. Gammoudi, N. Ghariani Fetoui, C. Belajouza, M. Denguezli, Syndrome de Sweet : quand faut-il s'inquiéter ?, *La Revue de Médecine Interne*, Volume 42, Supplement 2, 2021, Pages A388-A389, ISSN 0248-8663, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2021.10.086>.
- I. Chelly, A. Zehani, A. Mbazza, H. Azouz, H. Nfoussi, N. Kchir, S. Haouet, M. Zitouna, Syndrome de Sweet : étude rétrospective de 47 cas, *La Revue de Médecine Interne*, Volume 34, Issue 4, 2013, Pages 197-201, ISSN 0248-8663, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2012.10.373>.
- Joshi TP, Friske SK, Hsiou DA, Duvic M. New Practical Aspects of Sweet Syndrome. *Am J Clin Dermatol.* 2022 May;23(3):301-318. doi: 10.1007/s40257-022-00673-4. Epub 2022 Feb 14. PMID: 35157247; PMCID: PMC8853033.
- Kiratikanon S, Chattipakorn SC, Chattipakorn N, Kumfu S. The regulatory effects of PTPN6 on inflammatory process: Reports from mice to men. *Arch Biochem Biophys.* 2022 May 30;721:109189. doi: 10.1016/j.abb.2022.109189. Epub 2022 Mar 17. PMID: 35307366.
- Cohen PR, Kurzrock R. Diagnosing the Sweet syndrome *Ann Intern Med* 1989 ;110 :573-4

## Pharmacologie des hypocholestérolémiant, anti-PCSK9

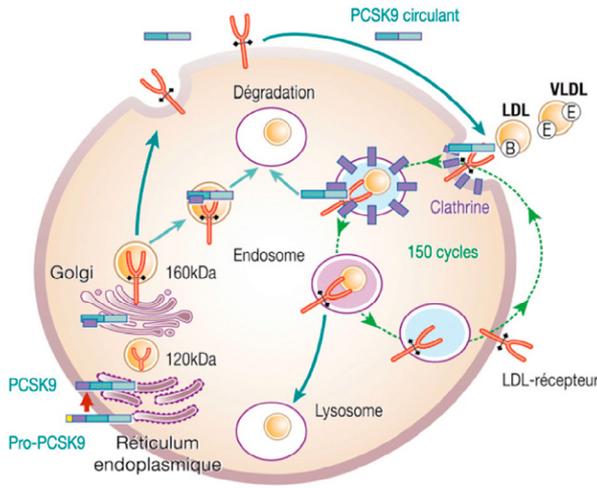


Figure 1. Les effets de PCSK9 sur le trafic intracellulaire du LDL-récepteur (d'après Krempf et al. <sup>(14)</sup>)

### Mécanisme d'action des anti-PCSK9 <sup>(1-2)</sup>

Les anti-PCSK9 sont des anticorps monoclonaux humains de type Ig G1 (alirocumab) et de type Ig G2 (evolocumab) dirigés contre la protéine PCSK9 dont la découverte remonte à 2003 (Encadré 1).

Ils se lient avec une haute affinité et une haute spécificité à la PCSK9. PCSK9 se lie aux récepteurs aux LDL (LDL-R) présents à la surface des hépatocytes et favorise leur dégradation dans le foie. Les LDL-R captent le LDL-cholestérol (LDL-c) circulant. Par conséquent, la diminution du nombre des LDL-R par PCSK9 entraîne une augmentation du LDL-c dans le sang. En empêchant PCSK9 de se lier aux LDL-R, les anti-PCSK9 augmentent le nombre de récepteurs disponibles pour capter le LDL-c circulant et permettent donc de diminuer le taux de LDL-c dans le sang. Une fois internalisés, les LDL-c empruntent une voie de dégradation lysosomale (Encadré 2).

Cependant, les LDL-R se lient également aux autres lipoprotéines pour lesquelles il a été constaté une réduction de leur taux (apolipoprotéine B (Apo-B), non-HDL-c <sup>(3)</sup> et TG). Bien que les LDL-R aient une faible affinité pour la lipoprotéine Lp(a), son taux est également réduit. À ce jour, deux spécialités sont commercialisées en France : PRALUENT® (alirocumab) et REPATHA® (evolocumab).

#### Encadré 1.

##### Découverte de la PCSK9 <sup>(5)</sup>

Une 3<sup>e</sup> cause d'hypercholestérolémie familiale autosomique dominante (HF) est découverte en 2003 dans des familles présentant un phénotype caractéristique mais sans mutation sur les gènes du LDL-R ou de l'Apo-B <sup>(6)</sup>. Cette HF se caractérise par une mutation sur un gène du chromosome 1 codant pour une proconvertase, la Proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9), intervenant dans le métabolisme du cholestérol. Elle a pour fonction de dégrader le LDL-R. Diverses mutations du gène codant pour PCSK9 sont à l'origine soit d'un « gain de fonction » qui renforcent cette activité et conduisent à une HF ou soit à une « perte de fonction » bloquant cette activité, menant à une forte réduction de l'ordre de 40 % du LDL-c et un risque relatif coronarien réduit de 50 % <sup>(7-10)</sup>.

C'est ainsi qu'en 2015 la classe des hypocholestérolémiants s'élargissait avec la famille des anti-PCSK9, à action sur le métabolisme des particules LDL, représentée par l'alirocumab et l'evolocumab.

#### Encadré 2.

##### Modulation de l'internalisation des LDL-c <sup>(11)</sup>

Le LDL-R est une glycoprotéine membranaire qui lie spécifiquement le LDL-c via son Apo-B-100. Le récepteur est alors internalisé dans l'hépatocyte via des domaines intracellulaires de la membrane plasmique (MP) qui sont des puits recouverts de clathrines. L'invagination de ces domaines forme des vésicules qui initient le transport vers les endosomes. Le pH acide qui y règne favorise la dissociation entre le LDL-R et le LDL-c. Pendant que le LDL-R est recyclé à la MP (jusqu'à 150 cycles), le LDL-c se dirige dans les lysosomes pour y être dégradé. Le cholestérol estérifié libéré peut alors être stocké ou utilisé (production d'hormones stéroïdiennes, d'acide cholique et de vitamine D ou intégration à la bicouche lipidique des cellules).

Le gène codant pour la PCSK9 est essentiellement exprimé dans le foie, l'intestin et le rein <sup>(12)</sup>. La PCSK9, une fois sécrétée dans la circulation, va dégrader le LDL-R soit directement dans le cytosol, soit en se liant au LDL-R membranaire avec les lipoprotéines circulantes bloquant ainsi son recyclage. Le pH acide des endosomes augmente l'affinité de la PCSK9 pour le LDL-R et le complexe est dirigé entièrement vers les lysosomes pour sa dégradation <sup>(13)</sup>. Ceci a pour conséquence de réduire la quantité de LDL-R membranaire des hépatocytes, réduisant ainsi la quantité de LDL-c, et donc de cholestérol, internalisés (Figure 1). Le foie a donc la possibilité de réguler les taux de LDL soit par l'expression du LDL-R, soit par la sécrétion du PCSK9, ce qui garantit une certaine homéostasie.

L'expression de PCSK9 est régulée négativement par le cholestérol et positivement par les statines via une protéine régulatrice du métabolisme du cholestérol, SREBP-2. Cette dernière stimule également l'expression du gène du LDL-R. Les statines augmentent les concentrations plasmatiques de PCSK9 de façon dose-dépendante. PCSK9 apparaît ainsi comme un frein à l'action des statines.

### Perspectives thérapeutiques anti-PCSK9 <sup>(4)</sup>

D'autres anticorps monoclonaux sont à l'étude en phase clinique avancée (LGT209, RG7652, LY3015014). Le bococizumab n'a pas été autorisé à la suite d'études de phase 3 montrant un développement important d'anticorps anti-médicament avec une fréquence de 48 % après 3 mois. Ces auto-anticorps existent également pour l'alirocumab et l'evolocumab mais aucun n'a été associé à une perte d'efficacité.

De nouvelles approches sont en développement. Les petites molécules d'ARN interférent (ARNsi), comme l'inclisiran, empêchent la traduction de l'ARN messager de PCSK9. Les adnectines et les peptides mimétiques visent à bloquer l'interaction extracellulaire de PCSK9 avec son LDL-R. Des vaccins sont aussi à l'étude.

1. RCP PRALUENT®. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231115160914/anx\\_160914\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231115160914/anx_160914_fr.pdf) (consulté le 02/02/2024)  
 2. RCP REPATHA®. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230130158320/anx\\_158320\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230130158320/anx_158320_fr.pdf) (consulté le 02/02/2024)  
 3. Nouvelle entité biologique d'appréciation du risque cardio-vasculaire englobant les fractions potentiellement athérogènes (LDL-cholestérol + VLDL-cholestérol + IDL-cholestérol)  
 4. Nicolas Zarour. Modulation du métabolisme et impact sur le système immunitaire : exemple de l'inhibition de la PCSK9. Sciences pharmaceutiques. 2022. ffdumas-03814101  
 5. Descamps OS. Les inhibiteurs de la PCSK9 dans l'arsenal thérapeutique de la gestion du risque cardio-vasculaire. Louvain Med 2018 ; 137 (9) : 497-505.

6. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet 2003;34:154-6.  
 7. Abifadel M, Rabes JP, Boileau C, Varret M. [After the LDL receptor and apolipoprotein B, autosomal dominant hypercholesterolemia reveals its third protagonist: PCSK9]. Ann Endocrinol 2007;68:138-46.  
 8. Brown MS, Goldstein JL. Biomedicine. Lowering LDL-not only how low, but how long? Science 2006;311:1721-3.  
 9. Tall AR. Protease variants, LDL, and coronary heart disease. N Engl J Med 2006;23;354:1310-2.  
 10. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med 2006;354:1264-72.  
 11. Smaani Ali. Caractérisation des mécanismes responsables des

effets variables du récepteur des lipoprotéines de faible densité sur l'intégrité des cellules endothéliales lymphatiques. Faculté de médecine. Université de Montréal, janvier 2020. Disponible sur : [https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/24508/Smaani\\_Ali\\_2020\\_memoire.pdf?sequence=4&isAllowed=y](https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/24508/Smaani_Ali_2020_memoire.pdf?sequence=4&isAllowed=y) (consulté le 02/02/2024)  
 12. Lambert G, Krempf M, Costet P. PCSK9: a promising therapeutic target for dyslipidemia? Trends Endocrinol Metab 2006;17:79-81.  
 13. Ferro, C.J. et al. Lipid management in patients with chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 14, 727-749 (2018).  
 14. M. Krempf, B. Cariou, P. Costet. PCSK9 : un exemple de recherche translationnelle. Médecine des Maladies Métaboliques, Volume 2, Issue 1, 2008, Pages 10-14. ISSN 1957-2557. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(08\)70003-8](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(08)70003-8).

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Médicaments des troubles de l'attention avec et sans hyperactivité pris au long cours et risque des maladies cardiovasculaires.

Zhang L, Li L, Andell P, Garcia-Argibay M, Quinn PD, D'Onofrio BM, Brikell I, Kuja-Halkola R, Lichtenstein P, Johnell K, Larsson H, Chang Z. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medications and Long-Term Risk of Cardiovascular Diseases. JAMA Psychiatry. 2024 Feb 1;81(2):178-187

L'utilisation de médicaments contre le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) a considérablement augmenté au cours des dernières décennies, à la fois chez les enfants et chez les adultes. Ces médicaments sont des psychostimulants (méthylphénidate, amphétamine, lisdexamfétamine...) ou des non psychostimulants (atomoxétine, guanfacine). En France, seul le méthylphénidate est commercialisé. Les données de la littérature sur le risque potentiel de maladie cardiovasculaire (MCV) associé à leur utilisation au long cours sont controversées. Une équipe suédoise a donc évalué l'association entre la durée de traitement contre TDAH et la survenue d'une MCV.

Cette étude cas-témoins a porté sur des personnes âgées de 6 à 64 ans chez qui le diagnostic de TDAH a été porté entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2020 ou chez qui un médicament contre le TDAH a été introduit dans ce même intervalle. Les données ont été extraites du registre national suédois des patients hospitalisés et du registre suédois des médicaments prescrits.

Les personnes souffrant de TDAH chez qui est survenue une MCV (cardiopathies ischémiques, maladies cérébrovasculaires, hypertension, insuffisance cardiaque, arythmie, maladie thromboembolique, maladies artérielles et autres formes de maladies cardiaques) ont été considérées comme les cas. Ces cas ont été appariés avec un maximum de 5 témoins diagnostiqués TDAH sans MCV en fonction de l'âge, du sexe et de la période d'étude. Les cas et les témoins ont eu la même durée de suivi.

Sur 278 027 patients présentant un TDAH, 10 388 (âge médian = 34,6 ans,

Tableau : Risque de MCV associé à la durée de traitement des médicaments contre le TDAH; aOR : Odds Ratio ajusté, IC : intervalle de confiance

Durée de traitement	0 à ≤ 1 an	1 à ≤ 2 ans	2 à ≤ 3 ans	3 à ≤ 5 ans	> 5 ans
<b>MCV (aOR [IC à 95 %])</b>	0,99 [0,93-1,06]	1,09 [1,01-1,18]	1,15 [1,05-1,25]	1,27 [1,17-1,39]	1,23 [1,12-1,36]
<b>Hypertension (aOR [IC à 95 %])</b>	1,06 [0,95-1,18]	1,34 [1,18-1,52]	1,30 [1,12-1,50]	1,72 [1,51-1,97]	1,80 [1,55-2,08]
<b>Maladies artérielles (aOR [IC à 95 %])</b>	1,42 [1,04-1,93]	1,63 [1,15-2,32]	1,72 [1,17-2,53]	1,65 [1,11-2,45]	1,49 [0,96-2,32]

59,2 % d'hommes) ont présenté une MCV. Ils ont été appariés à 51 672 témoins sans MCV. La durée médiane de suivi dans les 2 groupes était de 4,1 ans. Le traitement le plus fréquent était le méthylphénidate suivi de l'atomoxétine et de la lisdexamfétamine.

Plus la durée cumulée de traitement par des médicaments contre le TDAH était longue, plus le risque de MCV était accru, comparativement aux patients n'ayant pas pris de médicaments. Ceci était particulièrement marqué pour les risques d'hypertension artérielle et de maladie artérielle (cf tableau ci-dessus). Pour les autres risques de MCV, les résultats n'étaient pas significatifs.

Au cours des 14 années de suivi, chaque année supplémentaire de traitement par ces médicaments était associée à une augmentation globale de 4 % du risque de MCV (AOR = 1,04 [IC à 95 %, 1,03-1,05]), mais ceci n'était pas linéaire avec un risque plus important au cours des 3 premières années d'utilisation (AOR = 1,08 [IC à 95 %, 1,04-1,11]). L'augmentation du risque était

stable par la suite. Des résultats similaires ont été observés quel que soit l'âge ou le sexe. De plus, les auteurs ont observé que ce risque annuel était plus important avec de fortes posologies notamment des psychostimulants (exemple : à partir de 45 mg/jour pour le méthylphénidate).

→ Cette étude cas témoin met en évidence qu'une longue durée de traitement contre le TDAH par des psychostimulants comme le méthylphénidate, est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire notamment d'hypertension artérielle et de pathologies artérielles. L'augmentation du risque est d'autant plus importante dans les 3 premières années d'utilisation, puis le risque augmente de manière moins importante les années suivantes. D'après les auteurs, ceci impose un suivi régulier chez ces patients, notamment ceux ayant des posologies élevées.

## Actualités

Cette section du bulletin correspond à une sélection de dépêches publiées par l'ANSM, (autorités sanitaires) entre le 02 janvier et le 21 mars 2024, que nous reproduisons telles quelles dans un souci de transmission/diffusion de l'information délivrée par les agences à la communauté médicale.

Pour le VIGINEWS dématérialisé, vous pouvez cliquer sur le lien en vert pour consulter l'intégralité des informations.

### Nouveaux risques médicamenteux identifiés

#### → Adagrasib : risque potentiel d'effets indésirables cutanés sévères

Adagrasib est disponible en France dans le cadre d'un programme d'accès compassionnel (AAC) chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé porteurs de la mutation KRAS G12C après au moins une ligne de traitement antérieur.

Plusieurs réactions cutanées graves ont été rapportées chez des patients traités notamment une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) d'issue fatale.

Le patient doit consulter un médecin en cas de toxicité cutanée à type de :

- Douleur cutanée généralisée
- Éruption cutanée qui s'étend rapidement
- Bulles cutanées et/ou zones de décollement cutané
- Inflammation puis érosions hémorragiques des muqueuses

En cas de suspicion de syndrome de Stevens Johnson ou de Lyell ou de lésions bulleuses, le traitement doit être immédiatement interrompu, et ne doit pas être repris si celui-ci est confirmé.

#### → CAR-T cells : début d'une revue de données sur les cancers secondaires

Les CAR-T cells sont des médicaments de thérapie génique utilisés dans le traitement des cancers hématologiques. Ils sont fabriqués à partir des globules blancs du patient et modifiés génétiquement pour cibler les cellules cancéreuses.

Le PRAC (comité européen de pharmacovigilance) a initié une revue de données européenne sur la survenue de cancers secondaires à type de lymphome et de leucémie chez les patients ayant reçu des CAR-T cells. Ce risque avait déjà été identifié dès la mise sur le marché de cette classe de médicaments.

Six médicaments sont concernés (ABECMA®, BREYANZI®, CARVYKTI®,

KYMRIAH®, TECARTUS®, YESCARTA®) et 23 cas de cancers secondaires ont été identifiés.

En cas de tumeur maligne avérée, les professionnels de santé doivent contacter le titulaire de l'AMM des CAR-T cells reçus afin d'obtenir les modalités de prélèvements d'échantillons d'analyse chez le patient.

### Rappels des risques médicamenteux

#### → Pseudoéphédrine : risques de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) et de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR)

La pseudoéphédrine est autorisée, seule ou en association avec d'autres substances, pour le soulagement symptomatique à court terme de la congestion nasale ou sinusale causée par le rhume, la rhinite allergique, la rhinite vasomotrice ou l'otite barotraumatique.

De rares cas de SEPR et de SVCR ont été rapportés sous pseudoéphédrine. Une évaluation européenne des cas signalés et des données disponibles ont confirmé ce risque. Les informations sur le produit doivent donc être mises à jour. La pseudoéphédrine est contre-indiquée en cas d'hypertension sévère ou non contrôlée, de maladie rénale et/ou d'insuffisance rénale sévères (pathologies augmentant les risques de SEPR et SVCR).

Les symptômes de SEPR et SVCR sont :

- Maux de tête soudains et sévères ou céphalées en coup de tonnerre
- Nausées, vomissements, confusion
- Convulsions et/ou troubles visuels

En cas de survenue de tels symptômes, les patients doivent arrêter immédiatement le médicament et consulter.

#### → Médicaments contenant du valproate ou ses dérivés : mesures de réduction du risque en raison d'un risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a été traité dans les 3 mois précédant la conception

Le PRAC recommande la mise en place de mesures visant à réduire l'exposition paternelle au valproate dans les 3 mois précédant la conception. Dans ce contexte, les notices et résumés des caractéristiques du produit (RCP) vont être mis à jour. Le traitement par valproate chez un patient masculin devra être initié et suivi par un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de ces pathologies.

#### → Rappel du risque d'effets indésirables graves de PAXLOVID® (nirmatrelvir, ritonavir) en cas d'association avec certains immunosuppresseurs.

PAXLOVID® est utilisé pour traiter l'infection à Covid-19 chez les adultes non oxygénéo-réquirants et présentant un risque accru d'aggravation de la maladie notamment ceux traités par immunosuppresseurs (tacrolimus, ciclosporine, évérolimus et sirolimus). Des effets indésirables graves (EIG) consécutifs à des interactions médicamenteuses entre PAXLOVID® et ces immunosuppresseurs, ont été identifiés. Dans plusieurs cas, les concentrations plasmatiques de ces immunosuppresseurs ont augmenté rapidement jusqu'à atteindre des concentrations toxiques avec mise en jeu du pronostic vital, voire fatales pour certains.

Le traitement par PAXLOVID® avec ces médicaments est possible sous réserve d'une surveillance étroite des taux plasmatiques d'immunosuppresseurs. Un ajustement préventif de dose est recommandé selon la SFPT (Société française de pharmacologie thérapeutique) et est consultable en suivant le lien : <https://sfpt-fr.org/recospaxlovid>.

→ Nouvelles données en faveur d'un risque accru des saignements menstruels abondants après la primovaccination contre le Covid-19. EPI-PHARE (groupement d'intérêt scientifique en épidémiologie des produits de santé ANSM-Cnam) a réalisé une nouvelle étude de pharmaco-épidémiologie pour mesurer le risque de saignements mens-

truels abondants ayant fait l'objet d'une prise en charge à l'hôpital après une vaccination par les vaccins contre la Covid-19 en France.

Elle met en évidence une augmentation de 20 % de ce risque dans un délai de 1 à 3 mois suivant la primovaccination par vaccin à ARNm (COMIRNATY® ou SPIKEVAX®). En revanche, le risque n'apparaît pas augmenté au-delà de 3 mois après la primo-vaccination, ni après l'administration d'une dose de rappel. Pour rappel, ces troubles menstruels ont été ajoutés dans le RCP et les notices des vaccins à ARNm en octobre 2022.

## Erreurs médicamenteuses

### → Renforcer l'information des professionnels de santé pour une utilisation sécurisée du chlorure de potassium injectable :

Le chlorure de potassium (KCl) injectable est utilisé dans le traitement des hypokaliémies, des troubles hydro-électrolytiques et pour l'apport en potassium en complément d'une nutrition parentérale.

Une mauvaise utilisation peut être à l'origine d'EIG. Des mesures ont déjà été mises en place pour réduire leur risque de survenue : modification de l'étiquetage des ampoules, informations dans le RCP et la notice, diffusion d'une affiche de bon usage.

Néanmoins, des cas d'erreurs médicamenteuses continuent d'être rapportés en lien avec une mauvaise technique de préparation ou d'administration : administration de KCl réalisée par voie intraveineuse directe, injection trop rapide et/ou sans dilution. **L'injection doit se faire par perfusion intraveineuse lente, après dilution du KCl.**

De nouveaux outils sont disponibles sur le site de l'ANSM pour renforcer l'information des professionnels et favoriser le bon usage.

## Informations diverses

### → Interdiction de la publicité auprès du grand public pour l'ibuprofène 400 mg

La publicité visant le grand public pour les

médicaments contenant 400 mg d'ibuprofène est interdite depuis le 2 avril 2024. Des signalements d'EIG en lien avec la dose d'ibuprofène, notamment des hémorragies gastro-digestives et des atteintes rénales, ont été rapportés ainsi que des signes d'infection bactérienne masqués par les AINS conduisant à un retard de diagnostic et de prise en charge.

### → Recommandation de prise en charge du Reflux gastro-oesophagien (RGO) chez l'enfant de moins d'un an.

Dans le dernier Viginews, nous avons présenté une étude réalisée sur une base de données française concernant l'utilisation des IPP chez le jeune enfant (Lassalle et al. JAMA Pediatrics 2023 Oct 1;177(10):1028-1038). Celle-ci avait montré une augmentation du risque d'infections graves, qu'elles soient bactériennes ou virales. La Haute Autorité de Santé vient d'émettre, en ligne, des recommandations de prise en charge du RGO simple et pathologique, allant dans ce sens, chez l'enfant de moins de 1 an.

## Rappel de produit/ Disponibilité des produits de santé

### → Rappel d'un lot d'EUPHYTOSE® en raison de la présence de PHENERGAN® dans un tube

Ce rappel est initié suite à la découverte d'un comprimé de la spécialité PHENERGAN® 25 mg (prométhazine), dans un tube d'EUPHYTOSE® du lot SX2298. Par mesure de précaution, les lots SX2295 et SX2297 sont aussi rappelés. PHENERGAN® est un anti-histaminique indiqué dans le traitement des insomnies occasionnelles et/ou transitoires ; il existe un risque de somnolence accrue en cas de prise de ce médicament. Pour information, les comprimés de PHENERGAN® sont bleus et plus petits que ceux d'EUPHYTOSE® qui sont marrons.

### → Difficultés d'approvisionnement en RYTHMODAN® 250 mg LP :

## ce médicament doit être remplacé par RYTHMODAN® 100 mg

RYTHMODAN® 250 mg LP (disopyramide), un antiarythmique, fait l'objet de fortes tensions d'approvisionnement qui devraient durer jusqu'en avril 2024. Les pharmaciens peuvent, à titre exceptionnel et temporaire, et si RYTHMODAN® 250 mg LP (français ou italien) n'est pas disponible, dispenser RYTHMODAN® 100 mg, sans que le patient doive présenter une nouvelle ordonnance.

### → Difficultés d'approvisionnement en méthylphénidate : l'ANSM publie des recommandations pour les pharmaciens

Plusieurs médicaments contenant du méthylphénidate sont en forte tension d'approvisionnement ou en rupture de stock (QUASYM® LP et RITALINE® LP 10 mg et 20 mg et son générique MÉTHYLPHÉNIDATE ARROW® LP 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg). Il est demandé de suspendre les initiations de traitement jusqu'à leur remise à disposition normale et assurer la continuité de traitement des patients déjà traités. QUASYM®, RITALINE® et MÉTHYLPHÉNIDATE ARROW® peuvent être remplacés par MEDIKINET® par le pharmacien.



## CRPV de Nantes

### Comité de rédaction :

**Dr Gwenaëlle VEYRAC**, Praticien hospitalier, responsable du CRPV

**Dr Anne-Lise RUELLAN**, Praticien hospitalier

**Dr Caroline JOYAU**, Praticien attaché

**Dr Emmanuel GACHINIARD**, Praticien Hospitalier Contractuel

## CRPV de Angers

### Comité de rédaction :

**Pr Marie BRIET**, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, chef de service du laboratoire de pharmacologie-toxicologie pharmacovigilance, responsable du CRPV

**Mme Estelle PIANAZZA**, interne en pharmacie

**Mr Dan CARAMAN**, interne en médecine générale

**Dr Laurence LAGARCE**, Praticien hospitalier

**Dr Delphine BOURNEAU-MARTIN**, Praticien hospitalier

**Dr Guillaume DRABLIER**, Praticien hospitalier

**Dr Marina BABIN**, Assistante spécialiste

## Comment déclarer un effet indésirable ou demander un avis spécialisé de pharmacovigilance ?

Par mail, par téléphone, par fax, par courrier ou en quelques clics via le portail de signalement des effets indésirables



**Vous exercez dans le 44 ou 85**

**CRPV NANTES**

9 quai Moncoussu, 44 093 Nantes Cedex 1

Téléphone : 02 40 08 40 96

Fax : 02 40 08 40 97

Email : [pharmacovigilance@chu-nantes.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-nantes.fr)

Email sécurisé : [Pharmacovigilance@chu-nantes.mssante.fr](mailto:Pharmacovigilance@chu-nantes.mssante.fr)

Portail de signalement des événements indésirables :

<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>



**Vous exercez dans le 49, 53 ou 72**

**CRPV ANGERS**

4 rue Larrey, 49 933 Angers cedex 09

Téléphone : 02 41 35 45 54

Fax : 02 41 35 55 02

Email : [pharmacovigilance@chu-angers.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-angers.fr)

Email sécurisé : [Pharmacovigilance@chu-angers.mssante.fr](mailto:Pharmacovigilance@chu-angers.mssante.fr)

Portail de signalement des événements indésirables :

<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>