

Janvier 2024

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
M.H. Al Balkhi
B. Batteux
Y. Bennis
V. Gras
S. Laville
A.S. Lemaire-Hurtel
J. Moragny
P. Pecquet
A. Toumi

La revue VIGIPHARMAMIENS
est élaborée sans financement
externe et sans conflit d'inté-
rêt.

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/vigi-pharmamiens/items>

I – INFORMATIONS DE L'ANSM, DES AUTRES AGENCES DU MÉDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE 2

- A. MEOPA : changement de l'étiquette pour éviter le risque de confusion avec des bouteilles d'oxygène.....2
- B. Azacitidine (Vidaza®). Vasculare cutanée bientôt dans le RCP.....2
- C. Actualisation des mesures de réduction du risque de méningiome sous progestatifs2
- D. Bonne tolérance de la vaccination anti-grippale réalisée en cours de grossesse.2
- E. Risque d'hyperkaliémie sévère après injection d'amphotéricine B.....3
- F. Tensions d'approvisionnement, risque de ruptures de stock pour les analogues de GLP-13
- G. Nouvelle actualisation des recommandations pour le bon usage des antibiotiques 3
- H. Rappel des règles à respecter pour l'administration IV de KCl4
- I. Evaluation par la FDA de nouveaux effets indésirables des agonistes de GLP-14

II – RISQUE DE CANCER GASTRIQUE ET IPP. DONNÉES ACTUELLES 5

III – RISQUE MAJORÉ DE MORTALITÉ CHEZ LES PATIENTS AGÉS ATTEINTS D'UN DIABÈTE DE TYPE 2 EN CAS DE SURTRAITEMENT 6

IV - COMBIEN DE DÉCÈS ATTRIBUABLES A L'HYDROXYCHLOROQUINE UTILISÉE POUR TRAITER LE COVID-19 ? 6

V - REFLETS DE LA LITTÉRATURE 8

Rappel : Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien ayant constaté un effet indésirable doit en faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance, Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer. (Article R5121-161 du CSP).

Portail commun de signalement : <http://signalement-sante.gouv.fr>

I – INFORMATIONS DE L'ANSM, DES AUTRES AGENCES DU MÉDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A. MEOPA : changement de l'étiquette pour éviter le risque de confusion avec des bouteilles d'oxygène

A la suite d'administration par erreur (avec risque de détresse respiratoire sur désaturation en oxygène) de MEOPA (mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote administré comme analgésique) à la place de l'oxygène, l'ANSM a demandé aux laboratoires qui commercialisent ce mélange de modifier son étiquetage pour que toute confusion possible avec l'oxygène médical puisse être évitée : nom commercial de taille agrandie et harmonisation de la DCI telle qu'elle apparait sur les conditionnements (protoxyde d'azote/oxygène - 50%/50%).

Il est, de plus, rappelé que les professionnels de santé utilisant le MEOPA doivent avoir suivi une formation spécifique.

ANSM. MEOPA (Actynox, Antasol, Entonox, Oxynox, Placynox) : modification de l'étiquetage pour réduire le risque de confusion avec les bouteilles d'oxygène. 07/12/2023.

B. Azacitidine (Vidaza®). Vascularite cutanée bientôt dans le RCP

Après évaluation des données de la base européenne de pharmacovigilance (Eudravigilance) et de la littérature, l'Agence Européenne fait ajouter au RCP de ce médicament, indiqué dans le traitement d'hémopathies malignes (antinéoplasique par hypométhylation de l'ADN et cytotoxicité directe sur les cellules souches hématopoïétiques anormales dans la moëlle osseuse), parmi ses effets indésirables potentiels de fréquence indéterminée, la vascularite cutanée.

C. Actualisation des mesures de réduction du risque de méningiome sous progestatifs

L'ANSM vient de diffuser une mise à jour de ces mesures, à la suite de l'avis exprimé par le Comité Scientifique Temporaire d'experts mis en place à ce sujet et rendu le 11/10/23.

Tout d'abord, les 5 progestatifs pour lesquels le risque de survenue de méningiome est démontré sont :

- la cyprotérone (Androcur® et génériques)
- le nomégestrol (Lutényl® et génériques)
- la chlormadinone (Lutéran® et génériques)
- la médrogestone (Colprone®)
- et la médroxyprogestérone (Dépo Provera®).

Ce risque n'est pas connu avec Dienogest (Sawis®), la drospirénone (Slinda®) et désogestrel (Cézarette® et génériques) sans qu'il soit possible de l'exclure, les données restant insuffisantes. Les données sont rassurantes à ce sujet pour la progestérone (Utrogestan® et génériques), la dihydrogestone (Duphaston®) et les DIU au lévonorgestrel.

Les modalités d'utilisation et de suivi pour médrogestone et médroxyprogestérone doivent être identiques à celles antérieurement formulées pour la chlormadinone et le nomégestrol. **Le suivi par IRM des personnes traitées par drospirénone et désogestrel (bien que le risque de méningiome ne soit pas démontré pour eux) doit être identique en cas de traitement antérieur par l'un des 5 progestatifs à risque démontré** et bien sûr en cas de **troubles neurologiques** potentiellement évocateurs. Il est par ailleurs précisé qu'une IRM doit être réalisée chez les personnes ayant reçu dans le passé de la promégestone (Surgestone®, qui n'est plus commercialisée depuis 2020).

Il est enfin rappelé que les progestatifs à risque ne doivent pas être prescrits en cas d'antécédent de méningiome et que ceux-ci doivent être pris à la dose minimale efficace et pendant la durée la plus courte possible (avec réévaluation régulière de leur indication).

ANSM. Progestatifs et risque de méningiome : recommandations pour limiter ce risque. 18 décembre 2023.

ANSM. Traitement par progestatif et risque de méningiomes : consignes de suivi par imagerie. 18 décembre 2023.

D. Bonne tolérance de la vaccination anti-grippale réalisée en cours de grossesse.

Les vaccins anti-grippaux sont des vaccins inactivés, donc *a priori* sans risque infectieux dans le cadre de leur administration pendant la grossesse.

Ceci est confirmé par une étude menée aux Pays-Bas et qui vient d'être rapportée par le système de pharmacovigilance de ce pays (Lareb).

Cette étude a porté sur 560 femmes qui ont reçu ce vaccin pendant leur grossesse. Des effets indésirables étaient rapportés chez 1/5 de ces femmes. Il s'agissait essentiellement de réactions au site d'injection, de sensations de fatigue, de douleurs musculaires passagères, de fièvre modérée (cette dernière, chez moins de 2% de ces femmes). Aucun effet indésirable grave et aucune répercussion sur le déroulement de la grossesse et son issue. Ces données rassurantes sont à prendre en considération. Elles renforcent le suivi des recommandations de la vaccination anti-grippale des femmes enceintes quel que soit le trimestre de grossesse telles que celles formulées par le Haut Conseil de Santé Publique.

Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Flu shots among pregnant women have expected side effects. Internet Document. 15 Nov 2023.

E. Risque d'hyperkaliémie sévère après injection d'amphotéricine B

L'amphotéricine B est un antifongique majeur utilisé par voie intraveineuse (Fungizone® ou sa forme liposomale Ambisome®) ou orale. L'hyperkaliémie est un EI bien décrit et mentionné dans le RCP de Fungizone® injectable en cas de perfusion rapide. Ce n'est pas le cas pour la forme liposomale où seules les **hypokaliémies** sont mentionnées.

Le système de pharmacovigilance néerlandais (Lareb) a enregistré 13 cas d'hyperkaliémie sous amphotéricine B liposomale pour lesquels l'analyse montre que le risque d'une telle complication peut être sévère (6 de ces cas ont été à l'origine de troubles du rythme cardiaque d'évolution fatale). A prendre absolument en considération en évitant une vitesse de perfusion trop rapide et en surveillant l'évolution de la kaliémie au cours des premières heures suivant l'administration.

Hyperkaliemia with (liposomal) amphotericin B can be fatal. Internet Document. 27 Oct 2023.

F. Tensions d'approvisionnement, risque de ruptures de stock pour les analogues de GLP-1

Aucune nouvelle initiation de traitement ne doit être faite pour les agonistes GLP-1 sémaglutide

(Ozempic® 0,25mg, 0,50mg et 1mg), liraglutide (Victoza® 6mg) et dulaglutide (Trulicity® 0,75mg, 1,5mg, 3mg et 4,5mg) (1).

Cette décision est justifiée par de très fortes tensions d'approvisionnement liées à l'augmentation importante de la demande au niveau mondial. Ces fortes tensions pourraient durer jusque fin 2024. La décision d'arrêt des initiations de nouveaux traitements a été prise par les laboratoires concernés (Novo Nordisk et Lilly) de façon à permettre aux patients déjà traités de pouvoir continuer à recevoir leur traitement. En cas de diabète de type 2 associé à une maladie athéromateuse avérée, il est recommandé pour réduire le risque cardiovasculaire de choisir un inhibiteur de SGLT2 (gliflozines) en alternative à un analogue de GLP-1. Cette décision a été prise en concertation avec la Société Française de Diabétologie (SFD), la Fédération Française des Diabétiques (FFD) et celle de Nutrition (FFN), le collège de Médecine Générale (CMG) et les syndicats de Pharmaciens (FSPF et UPSO).

A noter que le mésusage des agonistes de GLP-1 en France comme au niveau international contribue à l'augmentation importante de la demande de ces médicaments. Un CST (Comité Scientifique Temporaire) a été mis en place par l'ANSM pour mieux définir le bon usage de ces médicaments.

- (1) ANSM, SFD, FFD, FFN, FSPF, UPSO, CMG. Diabète de type 2 et tensions d'approvisionnement : conduite à tenir pour la prescription des analogues de GLP-1. Mise à jour sur le site de l'ANSM le 08/12/2023.
- (2) ANSM. Création d'un comité scientifique temporaire pour analyser l'usage des analogues de GLP-1. 14/12/2023.

G. Nouvelle actualisation des recommandations pour le bon usage des antibiotiques

Après échanges entre l'ANSM et des représentants des sociétés savantes concernées, des professionnels de santé et consultation des associations de patients, l'ANSM vient de publier un état actualisé des recommandations qu'il est important de suivre pour limiter la surconsommation et l'usage inapproprié des antibiotiques. Ceci est capital pour lutter contre l'antibiorésistance des bactéries qui réduit l'efficacité des antibiotiques ainsi que pour la gestion des pénuries. La France se situe d'après les derniers chiffres disponibles, au 5^{ème} rang des pays les plus consommateurs d'antibiotiques en Europe. Le développement de l'antibiorésistance est préoccupant dans le monde d'où une alerte récente de l'OMS qui la qualifie de "pandémie silencieuse" à

l'origine d'impasses thérapeutiques c'est-à-dire de situations où il n'existe plus aucun antibiotique pour traiter certaines infections. Il est donc important **d'éviter des utilisations abusives** (prescription inutile, comme traiter les infections virales) ou **inappropriées** (utilisation **d'antibiotique à spectre large** dans des situations qui ne le nécessitent pas ou de **durée excessive**).

Sont rappelées les situations ne justifiant pas une prescription d'antibiotiques : rhinopharyngite, laryngite, otite congestive, séreuse ou de diagnostic incertain, angine en l'absence de confirmation d'une origine streptococcique par test rapide oropharyngé d'orientation diagnostique (TROD qui pourra être réalisé par le pharmacien en cas d'ordonnance conditionnelle), bronchiolites aiguës, grippe, infection COVID-19, fièvre non expliquée et en pratique bucco-dentaire (chez le sujet sain).

La durée d'un traitement antibiotique doit être adaptée et courte pour les antibiotiques oraux dans la plupart des infections courantes (5 jours pour otites, pneumonies, 6 jours pour des angines bactériennes traitées par amoxicilline, 7 jours pour des infections bucco-dentaires...).

ANSM. Préserver l'efficacité des antibiotiques en améliorant le bon usage : une priorité de santé publique. 20/12/2023.

H. Rappel des règles à respecter pour l'administration IV de KCl

L'ANSM vient de diffuser un message pour rappeler la bonne utilisation du chlorure de potassium (KCl) par perfusion intraveineuse et les règles à respecter pour éviter les erreurs pouvant être à l'origine de complications d'évolution fatale (1).

De nouveaux outils vont être disponibles pour renforcer l'utilisation non à risque du chlorure de potassium, nécessaire pour le traitement d'hypokaliémies importantes, pour celui de troubles hydro-électrolytiques ou dans le cadre d'une nutrition parentérale (2).

Un bilan des erreurs enregistrées entre 2017 et 2020 fait état de leurs différents types:

- erreurs de dispensation et de préparation, confusion entre les ampoules de KCl et de NaCl injectables,
- erreurs de prescription : posologie, concentration ou dilution,
- erreurs de forme galénique entre KCl injectable et pour supplémentation orale,

- erreurs d'administration (erreurs de patients, de suivi, de technique/débit d'administration,...).

Les conséquences des erreurs enregistrées sur cette période ont été des cas de troubles du rythme ventriculaire après administration IV directe (bols) et non par perfusion et de douleurs et/ou signes d'inflammation (veinite) au site de perfusion.

Trois cas d'arrêt cardiaque d'évolution fatale ont été signalés (un par erreur de patient avec administration à un patient autre que celui qui devait la recevoir, un par confusion entre KCl injectable et sérum physiologique lors du rinçage d'une chambre de cathéter implantable et un par prescription non correcte de concentration en KCl).

Le message principal est le suivant : l'administration doit se faire par perfusion intraveineuse lente après dilution de KCl.

De nouveaux outils sont mis en place : "réglette" rappelant les points à bien respecter pour la préparation de la perfusion et sa surveillance, support de formation destiné aux professionnels de santé. Une affiche disponible depuis 2022 sera distribuée dans les services concernés des établissements de santé.

- (1) ANSM. Renforcer l'information des professionnels de santé pour une utilisation sécurisée du chlorure de potassium (KCl) injectable. 04/01/2024.
- (2) ANSM. "Never events". Erreurs médicamenteuses. Administration de chlorure de potassium (KCl) injectable : une erreur peut en cacher une autre ! ansm.sante.fr/actualites/renforcer-linformation-des-professionnels-de-sante-pour-une-utilisation-securisee-du-chlorure-de-potassium-kcl-injectable.

I. Evaluation par la FDA de nouveaux effets indésirables des agonistes de GLP-1

La FDA évalue actuellement des signaux de pharmacovigilance concernant les agonistes de GLP-1 (donc certains sont évoqués dans les VigipharmAmiens précédents). Il s'agit de la perte de cheveux (alopécie), pneumopathie d'inhalation (lors d'une anesthésie) et idées suicidaires/suicides.

Au niveau du système US de pharmacovigilance ont été enregistrées 422 notifications d'alopécie, 18 de pneumopathies d'inhalation et 201 de suicides/idées suicidaires. Ce dernier risque a été évoqué dans notre brochure d'octobre dernier et celui

de la pneumopathie d'inhalation dans celui de novembre -décembre.

.1. Update on FDA's ongoing evaluation of reports of suicidal thoughts or actions in patients taking a certain type of medicines approved for type 2 diabetes and obesity. FDA [Internet]. 11 janv 2024

[cité 16 janv 2024]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/update-fdas-ongoing-evaluation-reports-suicidal-thoughts-or-actions-patients-taking-certain-type>

II – RISQUE DE CANCER GASTRIQUE ET IPP. DONNÉES ACTUELLES

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) constituent l'une des classes thérapeutiques les plus prescrites. Leur efficacité indiscutable sur la sécrétion gastrique d'acide explique leur large utilisation qui peut aller jusqu'à 50% voire davantage en dehors des indications telles que définies au niveau des AMM de ces médicaments. Parmi les effets indésirables pouvant résulter de l'utilisation au long cours de cette classe thérapeutique figurent le risque d'ostéoporose et de fractures, de complications liées à une malabsorption de fer, de la vitamine B12, du magnésium, de complications rénales (néphrite interstitielle, insuffisance rénale chronique), de colites microscopiques, de démence... Le risque de survenue de cancer gastrique fait partie des conséquences potentielles de l'hypochlorhydrie au niveau de l'estomac responsable d'une hypergastrinémie, de gastrite atrophique et de modification du microbiote gastrique.

Depuis 2017, plusieurs études ont évalué ce risque avec des résultats variables liés aux conditions de réalisation de ces études et de la difficulté d'analyse des données.

Une revue récente avec méta-analyse des données publiées dans 15 études observationnelles et 6 études interventionnelles ne mettait pas en évidence d'augmentation significative du risque de cancer gastrique. Les limites de cette évaluation étaient cependant la grande hétérogénéité des données (1).

Une autre étude menée sur une base britannique de données (UK Clinical Practice Research Datalink) a porté sur 973 281 patients chez qui avait été instauré un traitement par IPP, comparés à 193 306 chez qui un traitement par anti-H₂ avait été commencé (2). Après un suivi médian de 5 ans, le risque de cancer gastrique, même s'il était en valeur absolue relativement faible, était augmenté de 45% sous IPP par rapport au traitement par anti-H₂ (HR 1,45 IC 95% [1,06 – 1,98]).

Une étude utilisant la base de données de l'assurance maladie en Corée du Sud a été récemment publiée avec également des résultats en faveur de ce risque (3). Cette étude a été menée chez des adultes âgés de plus de 40 ans chez qui un IPP a été administré pour éradication d'une infection à *Helicobacter pylori*. Deux groupes appariés de plus de 144 000 patients ont été constitués : un groupe d'utilisateurs d'IPP au long-terme, défini comme ayant une exposition cumulée supérieure à 180 doses journalières définies (defined daily dose), et un groupe de non-utilisateurs d'IPP défini comme des patients n'ayant pas reçu d'IPP ou des patients ayant une exposition cumulée inférieure à 180 doses journalières définies. 1053 et 948 cas de cancers gastriques ont été diagnostiqués respectivement dans ces 2 groupes au moins un an après l'exposition à un IPP (incidence de 0,9 et de 0,81/1000 patients-années, soit + 15% pour le groupe d'IPP (aHR 1,15 IC 95% [1,06 – 1,25])). Parmi les utilisateurs d'IPP, le tiers ayant l'exposition la plus élevée avait un risque nettement augmenté avec aHR 3,87 [3,25 – 4,60] par rapport au tiers avec l'exposition la plus faible.

Cette étude donne donc des arguments en faveur d'un surrisque de cancer gastrique sous IPP même si ces résultats sont à prendre avec prudence du fait de limites méthodologiques et de biais potentiels. Elle doit cependant apporter des arguments supplémentaires pour respecter les règles de bon usage de cette classe thérapeutique.

[1] Pan S, Thrift AP, Akhdar G, El-Serag HB. Gastric Cancer Risk in Patients with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational and Interventional Studies. *Dig Dis Sci* 2023;68:3732–44. <https://doi.org/10.1007/s10620-023-08018-9>.

[2] Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer ME, Barkun AN, Suissa S, Azoulay L. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: population-based cohort study. *Gut* 2022;71:16–24. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325097>.

[3] Kim JW, Jung H-K, Lee B, Shin CM, Gong EJ, Hong J, et al. Risk of gastric cancer among long-term proton pump inhibitor users: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2023;79:1699–

708. <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03580-7>.

III - RISQUE MAJORÉ DE MORTALITÉ CHEZ LES PATIENTS AGÉS ATTEINTS D'UN DIABÈTE DE TYPE 2 EN CAS DE SURTRAITEMENT

Le risque de mortalité apparaît statistiquement majoré chez les patients diabétiques âgés présentant des comorbidités (≥ 3 atteintes pathologiques associées) en cas de surtraitement du diabète apprécié par le niveau d'hémoglobine glyquée. C'est la conclusion d'une étude portant sur les patients diabétiques de type 2 faisant partie d'une cohorte de patients âgés de plus de 70 ans présentant une polymorbidité évaluée dans le cadre d'un projet européen (OPERAM, Optimizing thERapy to prevent Avoidable hospital admissions in the Multimorbid elderly). Sur les 2008 patients inclus dans cette étude, 490 patients âgés de plus de 70 ans (en moyenne 78) ont été sélectionnés car présentant un diabète de type 2 et recevant un traitement hypoglycémiant. Le surtraitement était défini par l'utilisation de médicament(s) hypoglycémiant(s) avec obtention d'un niveau d'hémoglobine A1c inférieur à (53 ou 58 ou 64 mmol/mol soit 7%, 7,5% ou 8%) respectivement si l'état de santé est défini comme bon, moyen ou mauvais (selon les critères de l'Endocrine Society).

Un surtraitement a été enregistré chez 168 des 490 patients diabétiques (34%). La mortalité toutes causes confondues était supérieure dans l'année qui suivait la mise en route du suivi chez les sur-traités : 32,8 pour 100 personnes-années contre 21,4 pour 100 personnes-années chez les diabétiques classés comme non sur-traités ($p = 0,033$, HR 1,64 IC 95% [1,06 – 2,52]). Des limites existent dans l'interprétation des résultats de cette étude mais les résultats suggèrent clairement la nécessité d'éviter un traitement trop intensif des diabétiques âgés atteints de plusieurs comorbidités.

[1] Christiaens A, Baretella O, Del Giovane C, Rondoni N, Knol W, Peters M, et al. Association between diabetes overtreatment in older multimorbid patients and clinical outcomes: an ancillary European multicentre study. *Age Ageing* 2023;52 : afac320. <https://doi.org/10.1093/ageing/afac320>.

IV - COMBIEN DE DÉCÈS ATTRIBUABLES A L'HYDROXYCHLOROQUINE UTILISÉE POUR TRAITER LE COVID-19 ?

Dès la première vague de la pandémie de COVID-19, l'hydroxychloroquine a été utilisée hors AMM malgré l'absence de preuves d'efficacité clinique pour cette pathologie, puis malgré la publication d'une méta-analyse de 14 essais cliniques randomisés (1), dont l'étude RECOVERY (2) laquelle avait objectivé une majoration de la mortalité toutes causes confondues sous ce traitement. Une méta-analyse publiée en 2021 mettait en évidence une majoration sous hydroxychloroquine de 11% du taux de mortalité (1).

L'étude menée par Pradelle *et al.* (3) qui vient tout juste d'être publiée vise à évaluer la mortalité hospitalière au niveau international en utilisant des données de 44 cohortes menées en France, Belgique, Italie, Espagne, Turquie et Etats-Unis concernant les taux de mortalité, le niveau d'exposition à

l'hydroxychloroquine, le nombre de patients hospitalisés dans ces pays (et l'augmentation du risque relatif de mortalité attribuable à l'hydroxychloroquine). La fréquence de prescription variait très largement dans les pays concernés (de 12% en France à 84% en Espagne) de même que le nombre d'études de cohortes de patients disponibles dans ces pays (de 1 en Belgique à 20 aux Etats-Unis). Les conclusions de cette évaluation sont que dans les 6 pays concernés par cette étude, **16990** (6267 – 19 256) **décès hospitaliers** (dont 12 739 aux USA, 1 895 en Espagne, 1 822 en Italie, 240 en Belgique, 199 en France et 95 en Turquie) seraient reliés à la prise d'hydroxychloroquine. Ce chiffre de 16 990 décès attribuables à l'hydroxychloroquine a été largement médiatisé. Ces chiffres doivent être pris avec précaution (données incomplètes, extraites de

cohortes avec des précisions manquantes sur l'exposition à l'hydroxychloroquine chez les patients décédés...).

Le risque de **cardiotoxicité** (un des principaux types d'effets indésirables sévères de l'hydroxychloroquine) intervient manifestement dans cette surmortalité comme rapporté dans une série d'études menées chez des patients recevant ce médicament avant puis après la première vague de pandémie COVID-19. Parmi celles-ci, on peut citer une étude publiée en 2022 (4) basée sur l'analyse rétrospective des données de la pharmacovigilance française qui avait enregistré 85 cas d'effets indésirables cardiaques en pré-COVID, puis 141 après le début de la pandémie COVID. Les effets indésirables cardiaques en pré-COVID étaient des atteintes de type **cardiomyopathies et troubles de conduction**. Les notifications en période COVID étaient largement (et significativement davantage qu'en pré-COVID) des **troubles de la repolarisation et du rythme cardiaques** (78% des effets indésirables cardiaques) et à un degré moindre, des **bradycardies sinusales (15%)**. D'autres effets indésirables de l'hydroxychloroquine peuvent également être en cause dans la mortalité des patients pris en charge pour COVID comme les pneumopathies à éosinophiles, l'anémie aplasique, l'agranulocytose, l'hypoglycémie, les affections gastro-intestinales, la neurotoxicité...

- (1) Axfors A. et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nat Commun* 2021; 12: 2349
- (2) RECOVERY Collaborative Group et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 396:1345-1352.
- (3) Pradelle A et al. Deaths induced by compassionate use of hydroxychloroquine during the first COVID-19 wave : an estimate *Biomed Pharmacother* 2024 ;171 : 116055.
- (4) Romani S et al. Insights on the evidence of hydroxychloroquine prior and during COVID-19 epidemic. *Clin Transl Sci* 2021 ; 14 :163-169.

**ALLOPURINOL (Zyloric®,...)
Syndrome de Stevens Johnson**

Survenue une dizaine de jours après l'initiation d'un traitement par allopurinol (100 mg/jour) pour la prise en charge d'une maladie goutteuse chez une patiente âgée de 95 ans, insuffisante rénale chronique, hospitalisée en urgence pour éruption desquamante avec atteinte muqueuse orale, oculaire et génitale. Il était retrouvé alors la notion d'une réaction identique survenue 5 ans plus tôt après introduction d'un traitement par allopurinol pour lequel il avait alors été demandé de ne plus prendre ce médicament. Suites compliquées par une cellulite staphylococcique méthicilline résistante, complications oculaires et nécessité de recours à l'hémodialyse. Evolution ensuite favorable avec disparition complète des atteintes cutanéomuqueuses après un mois. *Anis T et al. Allopurinol-Induced Stevens-Johnson Syndrome (SJS). CPAA. oct 2023;Volume 15:99-105.*

DOI :10.2147/CPAA.S427714

**CARBAMAZEPINE (Tégréto-
tol®,...)**

DRESS syndrome
Série de deux cas (un homme de 36 ans, une femme de 58 ans). Après respectivement 60 et 33 jours de traitement, survenue de lésions érythémateuses maculopapuleuses prurigineuses avec oedème facial. Dans les deux cas, a été réalisé à distance un patch-test lequel est positif.

Rebai J et al. Carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): Interest of skin tests in

cross-reactivity to phenobarbital. Therapies. juin 2023;S0040595723000859. DOI :10.1016/j.therap.2023.06.005

**CARBOXYMALTOSE
FERRIQUE (Ferinject®)
Ostéomalacie hypophosphatémique**

Cas chez un patient âgé de 70 ans traité au long cours depuis 13 ans par des perfusions de carboxymaltose ferrique pour une maladie de Rendu-Osler (avec supplémentation en calcium, vitamine D et bisphosphonate). Hospitalisé pour des douleurs sévères invalidantes des membres inférieurs et hypophosphatémie. Diagnostic posé après bilan paraclinique complet d'ostéomalacie dont les différences causes potentielles ont pu être éliminées. Après traitement adapté, remplacement du carboxymaltose ferrique par hydroxyde ferrique avec saccharose (Vénofer®), évolution favorable. *Samões B et al. Hypophosphatemic osteomalacia induced by intravenous iron therapy: a case report. Joint Bone Spine. sept 2023;90(5):105586.*

DOI :10.1016/j.jbspin.2023.105586

**CARTÉOLOL (Cartéol®)
Angor spastique**

Cas rapporté chez un patient âgé de 67 ans après mise en route d'un traitement par collyre du bêta-bloquant cartéolol pour hypertension intra-oculaire. Avec survenue ensuite d'épisodes de tachycardie ventriculaire non soutenue rythmée par l'administration du collyre malgré l'introduction d'un antagoniste calcique de type dihydropyridine. Evolu-

tion favorable avec interruption de l'administration du collyre. Des cas d'angor spastique associés à la prise de β -bloquants non sélectifs (bloquant aussi les récepteurs β_2) ont été rapportés mais pas encore avec une forme collyre de ceux-ci. Ce risque est lié au fait qu'un passage du bêta-bloquant se fait dans la circulation générale au niveau de la muqueuse nasale sans subir d'effet de premier passage hépatique. *Eto R et al. Life-threatening Vasospastic Angina Induced by Carteolol Eye Drops. Intern Med. 1 sept 2023;62(17):2513-2516. DOI :10.2169/internalmedicine.0495-22*

**DURVALUMAB (Imfinzi®)
Syndrome de Guillain-Barré**

Cas rapporté chez un patient âgé de 67 ans traité pour un cancer du poumon non à petites cellules avec métastases pleurales. Après une 10ème cure du traitement d'entretien, apparition de sensations d'engourdissement au niveau des membres, de faiblesse des membres inférieurs et de troubles mictionnels. Bilan radiologique retrouvant une stabilité de l'atteinte néoplasique. Traitement par vitamine B1 et B12 sans modification significative de la symptomatologie. A l'IRM, hypersignaux au niveau encéphalique et médullaire. Hyperprotéinorachie, mise en évidence à la PL de bandes oligoclonales d'immunoglobulines. Diagnostic ensuite posé de syndrome de Guillain-Barré. Le traitement par durvalumab est interrompu et une corticothérapie instaurée. Evolution favorable sur le plan symptomatique et disparition des anomalies à l'IRM.

Liu W. et al. *Durvalumab-Induced Demyelinating Lesions in a Patient With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. A case report. Frontiers in Pharmacology [Internet]. 3 janv 2022;12. Disponible sur: www.frontiersin.org/Pharmacology*

FLUOXÉTINE (Prozac®,...) Pancréatite aiguë

Patiente âgée de 38 ans traitée depuis 3 semaines pour troubles anxiodépressifs, pas d'antécédent particulier digestif ou pancréatique, de dyslipidémie ou d'abus d'alcool, hospitalisée pour douleurs épigastriques. Examen clinique sans particularité hormis un certain degré de tension de la région épigastrique. Biologiquement, lipasémie et amylasémie très élevées associées à une majoration des concentrations de transaminases et de gamma-GT. Pas de perturbation du bilan lipidique, de la fonction rénale, de la glycémie... Bilan radiologique en faveur du diagnostic de pancréatite aiguë. Evolution favorable après arrêt de la fluoxétine et au bout d'une semaine, normalisation des signes biologiques de pancréatite.

Chahed F et al. *Fluoxetine-induced acute pancreatitis: Evidence from a positive re-challenge. Therapies. juill 2023;S0040595723000951. DOI:10.1016/j.therap.2023.07.001*

LEVOFLOXACINE (Tavanic®,...) Hypoglycémie

Cas rapporté chez un patient âgé de 61 ans recevant cette fluoroquinolone pour pneumopathie. Patient non diabétique, insuffisant rénal chronique. Dans les 5 jours suivant l'introduction de cette antibiothérapie, hospitalisation pour survenue depuis 48 heures de troubles confusionnels avec anxiété, hypersudation. Mise alors

en évidence d'une hypoglycémie (0,40 g/l). Arrêt de la lévofloxacine. Recharge glucosée iv. Evolution ensuite favorable. Un certain nombre de cas rapportés dans la littérature avec des fluoroquinolones, la lévofloxacine en particulier. Mécanisme discuté, possiblement rôle d'un blocage des canaux potassiques ATP dépendants au niveau pancréatique à l'origine de la facilitation de l'insulinosécrétion. Un âge avancé et l'existence d'une altération fonctionnelle rénale sont proposés comme pouvant être des facteurs favorisants. Panchal YN et al. *Lefloxacin-Induced Fatal Hypoglycaemia in a Non-Diabetic Patient. A case report. Journal of Clinical and Diagnostic Research. sept 2023;17(9):1-3.*

MIRTAZAPINE (Norset®,...) Cauchemars

Série de 5 cas (3 femmes, 2 hommes âgés de 69 à 79 ans) de cauchemars terrifiants survenus dans un délai de 48 heures à une semaine après introduction d'un traitement par mirtazapine pour troubles dépressifs. Disparition rapide après arrêt du traitement. Cas rarement rapportés dans la littérature avec la mirtazapine. Fréquence peut être sous-estimée chez les patients âgés. Les médicaments associés à la possible survenue de cauchemars sont d'après la littérature en dehors des antidépresseurs (en particulier paroxétine et fluoxétine), des bêta-bloquants (bisoprolol), des inhibiteurs de cholinestérase (donépézil) certains antibiotiques (érythromycine), des antiviraux anti-VIH, des agonistes dopaminergiques (ropirinole, amantadine). Dell'Osso L et al. *Occurrence of Terrifying Nightmares after Few Days of Mirtazapine Use in Elderly Patients. Kluge M, éditeur. Case Reports in Psychiatry. 4 avr 2023;2023:1-4. DOI:10.1155/2023/8843206*

**OMEPRAZOLE (Mopral®,...)
Syndrome de Takotsubo**
Patient âgé de 65 ans traité au long cours par cet IPP chez qui est diagnostiqué un syndrome de Takotsubo devant des signes de tétanie et un tableau d'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST et aspect d'hypo et d'hyperkinésie ventriculaire et apicale à l'échocardiographie. Biologiquement, élévation de troponine, hypomagnésie sévère (< 0.20mmol/l) et hypocalcémie. Arrêt de l'oméprazole et supplémentation en magnésium et calcium. Evolution favorable de la cardiomyopathie de Takotsubo après normalisation de la magnésémie et de la calcémie.

Thein EKK et al. *Takotsubo cardiomyopathy: A case report with severe electrolyte abnormality. Journal of Arrhythmia. oct 2023;39(5):834-837. DOI:10.1002/joa3.12922*