

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
V. Gras
A.S. Lemaire-Hurtel
J. Moragny
P.E. Pecquet
A. Toumi

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

Les anciens numéros et une
fiche de déclaration sont dis-
ponibles sur notre site web :

<http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens>

Reflets de la littérature :
<https://www.zotero.org/vigipharmamiens/items>

SOMMAIRE

I- INFORMATIONS DE L'ANSM, DES AUTRES AGENCES DU MÉDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	2
<i>A- Les spécialités à base de fer pour administration i.v. (Ferinject® et Vénofer® et ses génériques) ne sont pas interchangeables</i>	2
<i>B- Risque accru d'événements cardiovasculaires majeurs et de tumeurs malignes avec le tofacitinib (Xeljanz®)</i>	2
<i>C- « Flash sécurité patient » de la HAS à propos des risques associés à des « erreurs médicamenteuses ».</i>	3
<i>D- Des modifications au niveau des boîtes de tramadol en solution buvable (Topalgic®, Contramal® 100 mg/ml) pour limiter le risque de surdosage par erreur médicamenteuse</i>	3
<i>E- De nouveaux moyens pour rappeler la nécessité du dépistage d'un déficit en DPD (dihydropyrimidine deshydrogénase) avant toute introduction d'un traitement par 5-FU ou capécitabine</i>	3
<i>F- Signal d'un risque de pancréatite aiguë avec le tocilizumab (Roactemra®)</i>	4
<i>G- Minocycline et agranulocytose</i>	4
<i>H- Lévétiracétam (Keppra®) et hypokaliémie</i>	4
<i>I- Lévétiracétam (Keppra®) et allongement de l'intervalle QT</i>	4
<i>J- Risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association au bupropion (Zyban®) d'antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine</i>	4
<i>K- Ibrutinib (Imbruvica®), risques associés à l'utilisation de rituximab (Mabthéra®) et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)</i>	5
II- QUELQUES ÉCHOS DU DERNIER CONGRÈS DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACOLOGIE ET DE THÉRAPEUTIQUE	5
<i>Une communication du CRPV de Lille</i>	
III- CALCIPHYLAXIE NON URÉMIQUE, EFFET INDÉSIRABLE TRÈS RARE (ET POUVANT ÊTRE TRÈS GRAVE) POUVANT ÊTRE ASSOCIÉ A LA PRISE D'ANTIVITAMINE K	7
IV- ANTIDRÉPRESSEURS ET HYPONATRÉMIE	8
V- SUITES DU SUIVI DE PHARMACOVIGILANCE DES VACCINS COVID 19	9
VI- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	10

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>

Devant le succès de notre semaine de pharmacovigilance « dématérialisée » de l'année dernière, nous vous proposons de nouveau cette année, en collaboration avec nos collègues du CRPV et du CEIP de Lille, de remplacer notre journée habituellement en présentielle par de courtes vidéos mises en ligne du 15 au 19 novembre 2021 sur notre chaîne du Youtube CRPVs Hauts-de-France. Chaque jour, nos abonnés recevront par courriel, un lien vers les nouvelles communications dont la thématique générale concernera « les actualités en pharmacovigilance et en addictovigilance ».

Ces nouvelles vidéos, comme celles de l'année dernière, resteront consultables sur cette chaîne dédiée :

<https://www.youtube.com/channel/UCEeN2i4-rTQpvLid4KAXMQ>

Nous espérons que vous serez encore nombreux à nous suivre cette année.

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

A- Les spécialités à base de fer pour administration i.v. (Ferinject® et Vénofer® et ses génériques) ne sont pas interchangeables

C'est le message transmis par l'ANSM à la suite de la survenue d'un choc anaphylactique de grade 3 (avec atteinte multiviscérale sévère) chez un patient traité par Ferinject® et chez qui avait été administré par erreur du Vénofer®.

Il s'agit, d'une part du carboxymaltose ferrique (Ferinject®) et d'autre part, d'hydroxyde ferrique-saccharose (Vénofer® et génériques). Il est rappelé que la dose cumulée maximale par semaine de Ferinject® est de 1000 mg en 15 min minimum et que celle par injection de Vénofer® et ses génériques est de 300 mg 1 à 3 fois/sem à administrer en au minimum 90 minutes.

ANSM. Spécialités à base de fer pour injection intraveineuse (I.V) : spécialités non interchangeables et risque d'erreur médicamenteuse. 03/08/2021.

B- Risque accru d'événements cardiovasculaires majeurs et de tumeurs malignes avec le tofacitinib (Xeljanz®)

Le tofacitinib (Xeljanz®) est un inhibiteur de JAK (Janus Kinases) ayant des indications thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la rectocolite hémorragique. En 2019, une étude avait mis en évidence une majoration sous ce médicament du risque d'embolie pulmonaire. Les résultats d'une nouvelle étude menée chez des patients de plus de 50 ans atteints de polyarthrite rhumatoïde et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire viennent d'être rapportés. Cette étude met en évidence une majoration sous tofacitinib, par comparaison à un traitement anti-TNF α , du risque d'événements cardiovasculaires majeurs et d'infarctus du myocarde non fatals et de tumeurs malignes (en dehors du cancer cutané non mélanome), en particulier du cancer du poumon et du lymphome. Ces risques existent plus particulièrement chez les hommes, avec tabagisme actif ou antécédents de tabagisme.

Dans une lettre aux professionnels de santé concernés, l'ANSM indique que le tofacitinib ne doit pas être utilisé (ou seulement en cas d'absence d'alternative thérapeutique) chez les patients âgés de plus de 65 ans, chez les fumeurs ou anciens fumeurs, les patients ayant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire ou de cancer.

Ces risques doivent être expliqués aux patients.

ANSM. Xeljanz (tofacitinib) : augmentation du risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de tumeurs malignes avec l'utilisation de tofacitinib en comparaison aux anti-TNF-alpha. Lettre aux professionnels de santé. 07/07/2021.

C- « Flash sécurité patient » de la HAS à propos des risques associés à des « erreurs médicales ».

Pour améliorer les pratiques professionnelles en santé, la HAS diffuse des documents basés sur des retours d'expérience illustrant des événements indésirables résultant d'erreurs de prescription, de dispensation ou d'administration. Les premiers médicaments faisant l'objet d'un tel dispositif de sensibilisation sont :

- Le **tramadol** à propos de l'administration par erreur de doses correspondant 5 à 10 fois la dose autorisée chez un enfant de 8 ans chez qui persistaient des douleurs après chirurgie et dont les parents étaient inquiets. Détresse respiratoire.
- Administration en salle de réveil après anesthésie générale d'un **curare** à la place d'un antispasmodique. Arrêt respiratoire nécessitant intubation et sédation et transfert en réanimation,
- Administration de **méthotrexate** 1/j pendant 8 j alors que la prescription était de 1/semaine. Survenue de thrombopénie et d'anémie.
- Le **chlorure de potassium** avec description de 4 cas :
 - N° 1 perfusion de KCl sur 1 h au lieu de 24 h,
 - N° 2 confusion entre ampoules de KCl et de glucose,
 - N° 3 administration en bolus d'un complément de KCl, dont la quantité dans la poche de perfusion était par erreur trop faible,
 - N° 4 hypokaliémie sévère après administration de la forme sirop plutôt que cachet. Evolution fatale pour les cas N° 2 et 3. Le KCl est considéré comme l'un des médicaments les plus à risque.

La présentation de ces cas sous la forme de « Flash sécurité patient » vise à sensibiliser les professionnels de santé sur des événements vécus par d'autres professionnels concernant des médicaments particulièrement à risque et toujours liés à une succession de dysfonctionnements.

HAS. Flash sécurité patient : Médicaments à risque. Sous-estimer le risque, c'est risqué. 10/06/21.

HAS. Flash sécurité patient : accidents liés à un risque « qui dit potassium dit vigilance maximale ». 24/06/21.

D- Des modifications au niveau des boîtes de tramadol en solution buvable (Topalgic®, Contramal® 100 mg/ml) pour limiter le risque de surdosage par erreur médicamenteuse

L'étiquetage des spécialités buvables de tramadol est modifié pour réduire le risque d'erreur médicamenteuse pouvant être à l'origine de complications graves allant jusqu'à mettre en jeu le pronostic vital dans le cadre de l'utilisation de cette forme **en pédiatrie**. Il va apparaître clairement sur les boîtes la mention : « **Utiliser uniquement le compte-gouttes. 1 goutte = 2,5 mg.** L'administration par tout autre moyen est dangereuse ».

Les **pharmaciens** devront s'assurer que la prescription médicale est exprimée en nombre de gouttes/prise et **rappeler aux parents le fonctionnement du flacon compte-gouttes** et de consulter immédiatement un médecin ou un service d'urgence en cas de **signe évocateur de surdosage** (vomissements, myosis, troubles de conscience pouvant aller jusqu'au coma, convulsions, syndrome sérotoninergique, collapsus, dépression respiratoire).

ANSM. Topalgic 100 mg/ml et Contramal 100 mg/ml solution buvable (tramadol). Rappels du bon usage et évolution des boîtes pour limiter le risque de surdosage. 17 sept 2021.

E- De nouveaux moyens pour rappeler la nécessité du dépistage d'un déficit en DPD (dihydropyrimidine deshydrogénase) avant toute introduction d'un traitement par 5-FU ou capécitabine

Nous avons évoqué à plusieurs reprises dans le VigipharmAmiens le risque de surdosage en fluoropyrimidines (5-FU en IV et son précurseur oral capécitabine Xéloda®, médicaments largement utilisés dans de nombreux types de cancers, pour les patients chez qui existe un déficit en DPD puis de l'évaluation de ce risque par un groupe de travail à l'InCA et de l'obligation depuis 2019 avant tout traitement par fluoropyrimidine de rechercher un tel déficit par dosage de l'uracilémie.

Des signalements de surdosage (279 cas graves dont 23 d'évolution fatale enregistrés en 2020)

associés à une absence de tests de dépistage d'un déficit en DPD ayant été rapportés, l'ANSM vient de demander à ce que dans les logiciels d'aide à la prescription et d'aide à la dispensation (ville et hôpital) soient intégrés des **dispositifs d'alerte automatique (« pop-up »)** pour rappeler la nécessité de rechercher un tel déficit enzymatique. Ces messages d'alerte ont été validés par la HAS.

ANSM. Chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine : des pop-up pour alerter médecins et pharmaciens sur l'obligation d'un dépistage avant tout traitement 29/09/21.

ANSM. Enquête nationale sur les toxicités graves des spécialités contenant du 5-fluoro-uracile (5-FU) ou de la capécitabine en lien avec un déficit en DPD. 29/09/21.

F- Signal d'un risque de pancréatite aiguë avec le tocilizumab (Roactemra®)

Dans une lettre d'information récente sur les médicaments de l'OMS, il est fait état d'une série de 4 cas de pancréatites aiguës imputables à ce médicament, anticorps monoclonal humanisé anti-interleukine 6 indiqué en particulier dans la polyarthrite rhumatoïde. Cette série de cas a amené à une évaluation de ce risque dans la base de données de pharmacovigilance de l'OMS (Vigibase) avec identification de 200 cas dont 31 bien documentés où le tocilizumab est le seul médicament imputable (avec un délai de survenue le plus souvent de 1 semaine à 10 mois). Notion déjà connue de la possible survenue d'hypertriglycéridémie qui peut favoriser l'apparition d'une pancréatite.

Pour mémoire, dans le dernier VigipharmAmiens (juin-juillet 2021), il était fait état de la nécessité de n'utiliser ce médicament qu'en l'absence d'alternative thérapeutique après 65 ans et en cas de facteur de risque cardiovasculaire (risque accru de survenue d'accidents cardiovasculaires et de tumeurs malignes).

OMS (WHO) Tocilizumab and pancreatitis WHO Pharmaceuticals Newsletter, 22-7, n° 3.

G- Minocycline et agranulocytose

L'Agence australienne du médicament (TGA Therapeutic Goods Administration) fait état de la survenue possible d'agranulocytose induite par la minocycline (Mynocine®, ...) après analyse de 4 cas dont un d'évolution fatale et un autre d'évolution favorable après arrêt de ce seul médicament. Il est indiqué qu'il faut savoir évoquer le rôle du médicament dans la survenue d'un tel effet

indésirable à rechercher en cas de survenue de symptômes pouvant en être évocateurs.

Therapeutic Goods Administration. Minocycline and agranulocytosis Internet Document : 30 Aug 2021. Available from. URL : <https://www.fga.gov.au/publication/minocycline-and-agranulocytosis>.

H- Lévétiracétam (Keppra®) et hypokaliémie

La brochure de l'OMS relative aux médicaments fait état d'un risque d'hypokaliémie associé à la prise de lévétiracétam dans le cadre de son utilisation dans le traitement de l'épilepsie. Ce signal a été identifié à partir des données de la base OMS de pharmacovigilance (Vigibase). Au 15/09/19, étaient enregistrés 57 cas d'hypokaliémie imputables à ce médicament (seul médicament imputable dans 14 cas). Le délai de survenue peut être très court (dans les 24 heures suivant le début du traitement) ou se situer dans les 2 mois. Effet indésirable non mentionné dans les RCP aux USA et en Europe, signalé comme rapporté après la mise sur le marché par le RCP canadien.

Tarapues M. Levetiracetam and hypokalemia WHO Pharmaceuticals Newsletter : 12-16, N° 3, Jul 2021.

I- Lévétiracétam (Keppra®) et allongement de l'intervalle QT

Ce risque potentiel a fait l'objet d'une information de l'Agence canadienne du médicament. Il sera ajouté dans la monographie du lévétiracétam dans ce pays car il s'agit d'un risque documenté chez des patients atteints ou non de cardiopathie après la mise sur le marché, avec recommandations de prudence, chez les patients ayant au préalable un allongement du QT ou recevant des médicaments présentant ce risque.

Health Canada. Keppra (levetiracetam) Health product info watch. Apr 2021.

J- Risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association au bupropion (Zyban®) d'antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine

Le bupropion (Zyban® LP 150 mg) a pour indication l'aide au sevrage tabagique accompagné d'un soutien de la motivation à l'arrêt du tabac en cas de dépendance à la nicotine. Il s'agit d'un médicament inhibant la recapture de la sérotonine et de la dopamine.

L'Agence australienne du médicament TGA (Therapeutic Goods Administration) rappelle après enregistrement de 6 nouveaux cas de syndrome sérotoninergique liés à la prise d'une association bupropion - antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), le risque lié à ces associations.

Ce risque est signalé dans le RCP où il est indiqué qu'une telle association justifie une surveillance attentive en particulier en début de traitement et lors de l'augmentation des doses de bupropion. Il est rappelé que le syndrome sérotoninergique peut inclure des modifications de l'état mental (par ex, agitation, hallucinations, coma) des troubles du système nerveux autonome (tachycardie, labilité tensionnelle), des troubles neuromusculaires (tremblements, rigidité) ou digestifs (nausées, vomissements, diarrhée).

Therapeutic Goods Administration Medicines Safety Update -Bupropion and serotonin syndrome. Internet Document : 2 Jul 2021. Available form : [URL:https://www.tga.gov.au/publication-issue/bupropion-and-serotonin-syndrome](https://www.tga.gov.au/publication-issue/bupropion-and-serotonin-syndrome).

K- Ibrutinib (Imbruvica®), risques associés à l'utilisation de rituximab (Mabthéra®) et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Un signal de sécurité ressort de l'analyse des résultats d'un essai clinique qui fait état d'un taux majoré de morts subites et d'arrêts cardiaques lorsque l'ibrutinib est administré chez des patients traités par ailleurs par rituximab et par IEC. L'ibrutinib est un inhibiteur d'une protéine kinase (tyrosine kinase de Bruton) indiqué dans différentes hémopathies malignes dont le lymphome du manteau, la leucémie lymphoïde chronique et la macroglobulinémie de Waldenström. Le Comité Européen de Pharmacovigilance (PRAC) fait état de ce risque et recommande de le prendre en compte dans l'attente d'une réévaluation qu'il mène actuellement.

ANSM. Retours d'information sur le PRAC de septembre 2021.

II- QUELQUES ÉCHOS DU DERNIER CONGRÈS DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACOLOGIE ET DE THÉRAPEUTIQUE

Les 15 et 16 juin, s'est tenue sous forme d'e-congrès la réunion annuelle de la société Française de Pharmacologie et Thérapeutique (SFPT). En voici quelques échos.

Quels sont les **médicaments qui peuvent être à l'origine d'effets indésirables justifiant une hospitalisation** ? Une étude (IATROSTAT) a été menée par les CRPV français pour répondre à cette question (CO-008). Cette étude prospective a été réalisée sur une période de 4 mois en 2018 avec validation des données par un comité indépendant. Il ressort de cette évaluation que **8,5 % des motifs d'hospitalisation correspondaient à un effet indésirable médicamenteux** (dont 1,3 % seront d'évolution fatale). Les effets indésirables justifiant une hospitalisation étaient surtout d'ordre digestif (17,2 %), hématologique (12,3 %), rénal (11,3 %) et métabolique (10 %). Les médicaments le plus souvent responsables de ces effets indésirables étaient des antinéoplasiques (15,1 %), des antithrombotiques (11,6 %) et des psychotropes (8,9 %). Dans 43 cas (14 % au total), l'utilisation du médicament impliqué n'était pas conforme aux recommandations du RCP concernant la posologie

et/ou la durée du traitement (12), des mises en garde (10) ou des précautions d'emploi (10). De ces données, il peut être considéré que **212 500 hospitalisations sont dues à des effets indésirables médicamenteux**, chiffre en hausse par rapport à une étude similaire réalisée sur des hospitalisations évaluées en 2006 - 2008 (étude EMIR).

Une communication du CRPV de Lille soulève la question du **rôle des anticoagulants oraux directs (AOD) dans la survenue d'arthralgies isolées** (hors contexte hémorragique), effet indésirable ne figurant pas dans le RCP de ces médicaments. Pour ce faire, ont été utilisées les données de la base de données nationale de pharmacovigilance. 42 cas d'arthralgies isolées où un AOD est le seul médicament imputable ont été retrouvés (âge moyen de ces cas : 65 ans, 58 à 75). Étaient impliqués 29 fois le rivaroxaban (Xarelto®), 8 fois l'apixaban (Eliquis®) et 5 fois le dabigatran (Pradaxa®) avec des douleurs au niveau des articulations des membres surtout mais aussi des hanches et du dos. Ces douleurs survenaient en moyenne au bout de 30 jours de traitement (8-60).

L'évolution a l'arrêt de l'AOD réalisé dans 35 de ces cas, permettait la disparition ou la nette réduction des douleurs. Dans 3 cas, la réintroduction de l'AOD était associée à la réapparition de la symptomatologie.

Le **syndrome sérotoninergique** est un effet indésirable sévère pouvant être d'évolution fatale qui peut survenir lors de la prise de **tramadol** (Contramal®, Topalgic®,...). Ce risque a fait l'objet de deux présentations. Il s'agit d'un analgésique opioïde faible ayant des effets d'inhibition de la recapture de sérotonine, de large utilisation, depuis le retrait du marché du dextropropoxyfène en 2011.

Le CRPV de Toulouse (Fouque et coll. PM022) a réalisé une revue de la littérature et analysé 48 articles (essentiellement des cas cliniques). Celle-ci met en avant la fréquence sous tramadol de tels syndromes chez les patients déjà traités par des antidépresseurs de la recapture de la sérotonine ou d'autres médicaments ayant des effets sérotoninergiques et un délai de survenue inférieur à 1 mois.

Le CRPV de Bordeaux (Labadie et coll, PS-206) a enregistré entre 2007 et 2019, 90 notifications de troubles neurologiques ou psychiatriques ayant justifié une hospitalisation ou survenus lors d'un séjour hospitalier chez des patients le plus souvent âgés (66 % de 75 ans ou plus). Dans 72 % des cas, au moins un médicament favorisait le survenue de troubles sérotoninergiques confirmant ce risque du fait d'interactions médicamenteuses. Dans la presque totalité des cas, les doses de tramadol n'étaient pas excessives.

Deux présentations ont été consacrées au **risque de DRESS syndromes associés à la prise de pipéracilline** (Tazocilline® dans le cadre de son association au tazobactam).

Une analyse de cas enregistrés entre 2000 et 2016 (PS-049) dans la base nationale de pharmacovigilance a permis de retenir 67 cas (série la plus importante publiée jusque maintenant). Les patients avaient en moyenne 58 ans (44 – 66). La pipéracilline était le seul médicament suspect dans 10 cas (le plus souvent, imputation également possible d'un antibiotique associé). La durée moyenne de survenue après le début du traitement était de 21 jours. La fréquence des **troubles hépatiques et rénaux** associés était respectivement de 73 et 45 %. L'évolution était favorable dans la majorité des cas (un seul décès). Plusieurs cas étaient associés à une réintroduction positive.

Une autre étude (PS-211, Grange et coll) a évalué à partir des mêmes données les **cas de DRESS syndrome sous pipéracilline compliqués de lymphohistiocytose hémophagocytaire** (dysfonctionnement immunitaire avec perte de contrôle de l'activation des lymphocytes et des macrophages pouvant être responsable de complications en particulier infectieuses). Cinq cas sur 67 correspondaient à ce diagnostic (2 hommes et 3 femmes d'âge moyen de 32 ans (7 – 44). Dans 4 cas, ce diagnostic avait été confirmé par myélogramme (augmentation du nombre de macrophages avec hémophagocytose). L'évolution était favorable dans l'ensemble des cas après l'arrêt du traitement. **Savoir évoquer ce diagnostic si le NFS met en évidence une cytopénie.** Dans cette série, il était retrouvé une bicytopénie dans l'ensemble des cas alors qu'aucune cytopénie n'était retrouvée chez les patients ayant présenté un DRESS syndrome sans lymphohistiocytose hémophagocytaire.

Une évaluation des données de la base nationale de PV confirme le risque de **neutropénies de survenue tardive** (risque jusque là plutôt sous estimé du fait de l'absence de données prospectives à ce sujet) **avec le rituximab** (Mabthera®), anticorps anti CD 20 ayant pour principales indications les hémopathies malignes (lymphomes, leucémie lymphoïde chronique) et des formes sévères de polyarthrite rhumatoïde. Parmi les 320 cas de neutropénies sous rituximab notifiées entre 2010 et 2019, un tiers d'entre elles étaient de survenue tardive (au-delà de 42 j après la dernière administration, en moyenne 110 jours). Les cas notifiés étaient sévères (neutrophiles < 0,5 G/L). Troullier C et coll (PS017)

Une étude menée par le CRPV de Grenoble (Revol B et coll, PS024) sur la base de PV de l'OMS apparaît confirmer le risque **d'apparition de syndromes d'apnée du sommeil sous acide valproïque** (Dépakine®,...) par comparaison à d'autres anti-épileptiques. Rôle d'une élévation des taux de GABA ? A confirmer par des données prospectives.

Sur cette même base OMS, l'équipe du CRPV de Caen (Chrétien B et coll. PS036) a évalué le **risque d'hémopathies malignes sous clozapine** (Lepone®) indiquée dans la schizophrénie avec résistance ou intolérance aux autres antipsychotiques. Une analyse de disproportionnalité fait apparaître un risque accru par rapport aux autres antipsychotiques de lymphomes malins et de leucémies (délais moyens de survenue respectivement de 5 et 2,5 ans) et une dose – dépendance. Médicament à réserver à des patients où les autres antipsychotiques ne peuvent être utilisés et la dose efficace la plus faible possible.

L'allopurinol (Zyloric®,...) et le **fébuxostat** (Adénuric®) sont les médicaments hypouricémiants les plus utilisés (agissant par inhibition de la xanthine-oxydase). Le CRPV d'Amiens a mené une étude cas non cas (étude de disproportionnalité) sur la base de pharmacovigilance de l'OMS (Vigibase). Ont été évalués les cas d'insuffisance rénale aiguë (IRA) notifiés entre 2008 et 2018 pour lesquels ces deux médicaments étaient imputables (respectivement 1008 cas avec l'allopurinol et 317 avec le fébuxostat). **L'IRA survient 3,3 fois plus souvent sous allopurinol et 57 fois plus sous fébuxostat** par rapport à la non-prise de ces deux médicaments. Le risque apparaît plus marqué chez les femmes que chez les hommes. Il convient donc de tenir compte de ce risque (Rey A, Batteux B, Masmoudi K, Gras V, Liabeuf S, PS -045).

Parmi les présentations amiénoises, figuraient également :

- une enquête auprès de 281 **femmes soit enceintes, soit en âge de l'être**, sur l'intérêt ressenti vis-à-vis du pictogramme grossesse sur les boîtes de médicaments (questionnaires remplis à l'occasion d'une consultation de gynéco-obstétrique). Son principe de ces **pictogrammes** est tout à fait apprécié mais il ressort que se posent des problèmes quant à leur interprétation : erreurs de compréhension de leur signification dans la moitié des cas (concernant la possibilité d'allaitement, la fertilité ?), interruption sans avis médical de traitements dans une majorité de cas. Au total, nécessité d'une meilleure information sur ces pictogrammes (V Gras, D Bertrand, I Piedloup, S Liabeuf, PS-008). La prise de médicaments reste un problème à prendre en considération en particulier pour les AINS, comme le

montre une étude menée à Toulouse sur les prescriptions chez des femmes enceintes (sur la base de données nationales EGB de l'Assurance Maladie) (Arayo H et coll. PS-030).

- une évaluation des pratiques **d'auto-médication** chez des **étudiants universitaires d'Amiens** (et en particulier des sciences de la santé) (M Gras, V Gras-Champel, K Masmoudi, S Liabeuf. PM 020) confirme la fréquence de celle-ci (95 %) et de son caractère trop souvent inapproprié avec en particulier la prise de médicaments qui sont seulement de prescription médicale (parmi ceux-ci en particulier analgésiques, antibiotiques et psychotropes).

La **myasthénie** fait partie des effets indésirables de mécanisme immunologique pouvant être induits par les **inhibiteurs de point de contrôle de l'immunité cellulaire** dont l'efficacité dans de nombreux types de cancer amène à une utilisation de plus en plus importante. Un point a été fait sur cet effet indésirable par le CRPV de Marseille qui a analysé les données de la base mondiale de pharmacovigilance de l'OMS (Vigibase) concernant pour ces médicaments ceux utilisés en France. 335 cas ont été analysés (enregistrés entre 2014 et 2019), 2/3 des cas de myasthénie concernaient des hommes (âge moyen 70 ans) associés dans 24 % des cas à une myosite, dans 20 % à une myocardite. Le délai de survenue variait entre 2 et 270 jours, moyenne de 38 jours. L'évolution de ces cas ayant fait l'objet d'une notification de pharmacovigilance était fatale dans 23 % des cas et menaçant le pronostic vital dans 14 %. Il s'agit donc d'un effet indésirable sévère à savoir identifier rapidement pour interrompre le traitement dès les premiers symptômes liés à une myasthénie.

III- CALCIPHYLAXIE NON URÉMIQUE, EFFET INDÉSIRABLE TRÈS RARE (ET POUVANT ÊTRE TRÈS GRAVE) POUVANT ÊTRE ASSOCIÉ A LA PRISE D'ANTIVITAMINE K

La calciphylaxie est une pathologie rare concernant essentiellement les patients insuffisants rénaux en particulier au stade de l'hémodialyse et pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elle se manifeste par l'apparition et le développement rapide de plaques cutanées infiltrées violacées livédoïdes aboutissant rapidement à la formation de vastes ulcérations nécrosantes au niveau du tronc, des zones adipeuses et des membres. Sur le plan histologique, il est mis en évidence des calcifications des artérioles du derme profond et du tissu

adipeux de l'hypoderme avec parfois des calcifications extravasculaires. Ces calcifications sont à l'origine d'occlusions vasculaires avec des conséquences ischémiques et nécrotiques.

La calciphylaxie peut également survenir en dehors de l'insuffisance rénale chronique d'où le terme alors de calciphylaxie non urémique. La warfarine a été considérée comme un facteur favorisant la survenue de calciphylaxie chez les patients hémodialysés depuis une étude menée au Japon

publiée en 2012. Par la suite, des cas de calciphylaxie non urémique ont été rapportés sous warfarine en dehors de toute insuffisance rénale. D'autres facteurs de risque de calciphylaxie non urémique apparaissent être l'existence d'un déficit en vitamine D, d'une obésité, d'un diabète...

Une étude menée par le groupe d'Angio Dermatologie de la Société Française de Dermatologie, coordonnée par l'équipe du service de Dermatologie de notre CHU, a rassemblé 8 cas de calciphylaxie non urémique observés entre 2011 et 2018. Parmi ces 8 cas, 4 étaient associés à la prise de fluidione (Préviscan®), antivitamine K jusqu'à maintenant le plus utilisée en France. Les cas associés à la prise de fluidione concernaient 3 femmes et 1 homme âgés de 40 à 80 ans, traités par cet AVK pour fibrillation auriculaire associée dans 2 cas à une prothèse valvulaire.

Un mécanisme a été proposé pour expliquer la possibilité de survenue de calciphylaxie chez les patients sous AVK : la baisse d'activité de la matrix-GLa-protein (MGP) dont l'action dépend de la vitamine K et qui est un inhibiteur de la calcification au niveau des vaisseaux.

Un certain nombre de conditions pathologiques qui peuvent par elles même être à l'origine de calciphylaxie apparaissent favoriser la survenue de celle-ci chez les patients sous AVK. Il s'agit pour l'essentiel du diabète, de l'obésité et de l'HTA.

Chez ces patients, il est recommandé de faire le plus rapidement possible le diagnostic de calciphylaxie avant que l'atteinte ne soit trop étendue et sévère (risque majeur de complications infectieuses graves expliquant l'évolution fatale de plusieurs des cas de cette série) afin d'envisager la substitution de l'AVK par un autre type de traitement anti-thrombotique et la mise en œuvre d'un traitement par thiosulfate de sodium en service spécialisé.

Lombart F, Dilliers AS, Senet P, Pourchot D, Ingen-Housz-Oro S, Modiano P, Barete S, Perceau G, Humbert P, Brault F, Poreaux C, Lorriaux A, Adas A, Dadban A, Lok C, Chaby G. Nouremic calciphylaxis : a case series. *Annales de Dermatologie et Vénéréologie* 2021 ; 148 : 127-9.

IV- ANTIDRÉPRESSEURS ET HYPONATRÉMIE

Il s'agit d'un effet indésirable maintenant bien documenté pour les médicaments antidépresseurs et plus particulièrement les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS). Ce risque est retrouvé trois fois plus important qu'avec les autres antidépresseurs. Les hyponatrémies peuvent se manifester cliniquement (faiblesse musculaire, céphalées, nausées, vomissements, sensation de malaise, bradycardie, confusion, troubles de conscience...). Le mécanisme a priori impliqué, suggéré par des études expérimentales menées dans les années 90, semble être celui d'une augmentation de la sécrétion d'hormone antidiurétique (SIADH) secondaire à la stimulation sérotoninergique mais aussi noradrénergique. Les facteurs favorisant la survenue de l'hyponatrémie apparaissent être un âge > 65 ans, le sexe féminin, une IMC bas et l'association à d'autres médicaments peuvent être à l'origine d'hyponatrémie, en pratique essentiellement les diurétiques thiazidiques.

Une étude cas/non cas réalisée sur les données de la base nationale de pharmacovigilance publiée en 2018 (1) confirmait que ce risque existait pour l'ensemble des antidépresseurs, non seulement les ISRS, mais aussi les IRSNa ainsi que l'agomélatine

(Valdoxan®), la miansérine, la tianéptine (Stablon®)...

Récemment, deux études pharmacoépidémiologiques (2, 3) permettent de préciser certains points, en particulier le délai de survenue de ces hyponatrémies. La première de ces études (2) analyse les registres de données sur les médicaments au niveau de la population suédoise. Elle évalue la prise de médicaments chez les patients dont le motif d'hospitalisation entre 2006 et 2014 est un premier diagnostic enregistré d'hyponatrémie ou de SIADH. Chacun de ces dossiers est associé à 4 dossiers de patients comparables mais sans hyponatrémie (11 213 cas et 44 801 contrôles). Cette étude confirme le risque d'hyponatrémie avec l'introduction récente d'un ISRS. Le risque est le plus élevé dans la semaine qui suit l'introduction du médicament (odds ratio à 29), ce risque d'apparition d'une hyponatrémie décroît ensuite rapidement pour ne plus être retrouvé à partir de la 13^{ème} semaine suivant la mise en route du traitement.

Il convient donc de savoir évoquer ce diagnostic dans les suites proches de l'introduction d'un traitement antidépresseur.

Une autre étude (3) a été menée sur la base de données de pharmacovigilance de la FDA (FAERS) confirmant bien le risque d'hyponatrémie avec tous les types d'antidépresseurs, ainsi que, mais à un moindre degré et avec des délais de survenue plus longs, avec les antipsychotiques (via possiblement un effet inhibiteur de la dopamine sur la sécrétion d'hormone anti-diurétique). Dans cette étude, le citalopram (Séropram®,...) suivi par la mirtazapine (Norset®, ...) apparaissent être les antidépresseurs présentant le plus fort risque d'hyponatrémie.

Rochoy M et coll. Antidépresseurs et hyponatrémie : revue de la littérature et analyse cas/non cas

dans la base nationale de pharmacovigilance française. *Thérapie* 2018; 73 : 389 - 98. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.02.006>.

Takada K et coll. Analysis of the frequency and onset time of hyponatremia/syndrome of inappropriate antidiuretic hormone induced by antidepressants and antipsychotics. *Ann Pharmacother* 2021. <http://doi.org/10.1177/10600280211030270>.

Mannhumer B et coll. Time-dependent association between selective serotonin reuptake inhibitors and hospitalization due to hyponatremia .

J Psychopharmacol. 2021 <https://doi.org/10.1177/02698811211001082>.

V- SUITES DU SUIVI DE PHARMACOVIGILANCE DES VACCINS COVID 19

A la date du 14/10/21, plus de 96 millions d'injections d'un des quatre vaccins COVID-19 ont été réalisées en France dont plus de 77 millions avec Comirnaty (Pfizer-BioNTech), de 10 millions avec Spikevax (Moderna), de 7 millions avec Vaxzevria (Astra Zénéca) et d'un million avec Covid-19 vaccine de Janssen. Le suivi étroit de la sécurité d'emploi de ces vaccins est poursuivi par le système national de pharmacovigilance (avec un suivi spécifique de l'ensemble des notifications par plusieurs CRPV dont celui du vaccin d'Astra Zénéca, Vaxzevria par les CRPV d'Amiens et de Rouen).

Les données de ce suivi peuvent être consultées sur le site de l'ANSM (Points de situation sur la surveillance des vaccins contre la COVID-19 et rapports sur le suivi des cas d'effets indésirables, ceci tous les 15 jours, derniers rapports datant du 22/10).

Les **myocardites/péricardites** sont des effets indésirables très rares pouvant être observés après vaccin à ARN messager (Comirnaty, Spikevax) observés essentiellement dans les 14 jours suivants la 2^{ème} injection. Suite à la suspension par précaution de la vaccination par Spikevax chez les patients les plus jeunes dans certains pays nordiques pour cette raison, une réévaluation des cas rapportés en France a été réalisée : 62 cas concernaient Spikevax (Moderna) chez des personnes de moins de 30 ans essentiellement des hommes et étaient pour la plupart des cas d'évolution favorable. Ces cas apparaissent plus fréquents avec Spikevax qu'avec Comirnaty. Ce surrisque suggéré par les données de pharmacovigilance fait l'objet d'un suivi renforcé et d'études complémentaires au niveau national et européen.

Pour le **vaccin Comirnaty** (maintenant également utilisé pour le rappel vaccinal) pas de nouveau signal de sécurité. Il a été fait état de très rares cas en cours de rétablissement (6 depuis le début du suivi) du **syndrome de Parsonage-Turner** (douleur violente d'apparition brutale de l'épaule suivie d'une paralysie du bras).

La majorité des effets indésirables notifiés avec **Vaxzevria**, réservé depuis mars aux personnes de 55 ans et plus, concerne des **syndromes pseudo-grippaux** pouvant être de forte intensité (fièvre, courbatures et céphalées). Des cas de **syndrome de Parsonage-Turner** ont également été rapportés.

Le PRAC a quant à lui poursuivi l'évaluation du risque d'un effet indésirable très **rare de Vaxzevria, le syndrome de Guillain Barré** (qui correspond à un atteinte de mécanisme immunitaire des nerfs périphériques). Ce syndrome qui se traduit cliniquement par des douleurs, des sensations d'engourdissement, de faiblesse musculaires et/ou des troubles de la marche a été ajouté au RCP de ce vaccin.

De plus, une lettre aux professionnels de santé a été adressée le 8/10 pour faire état de cas de thrombopénie après administration de Vaxzevria (dont des cas de nature immunitaire) rapportés dans les 4 premières semaines après la vaccination. L'Agence européenne du médicament propose que cet effet indésirable soit inscrit dans le RCP de ce médicament.

Pour le **vaccin Janssen**, sont surtout rapportés des effets dits de réactogénicité (malaises dans les suites immédiates de l'injection). Des cas d'hypertension artérielle ou d'altération de son contrôle ont été signalés. Des cas très rares de thrombopénie immunitaire et d'accidents thrombo-emboliques veineux observés dans les 3 semaines ont été rapportés et ont fait l'objet comme le vaccin Vaxzevria d'une lettre aux professionnels de santé le 8/10 leur demandant d'être attentifs vis-à-vis de ces risques (savoir évoquer le diagnostic de thrombo-embolie veineuse en cas de symp-

tôme tel que dyspnée, douleur thoracique, œdème des membres inférieurs et rechercher une thrombopénie).

Au total, la **vaccination contre la COVID-19 est dans la très grande majorité bien tolérée** et s'impose vis-à-vis du risque pandémique. Une surveillance étroite de la sécurité est menée et fait état de quelques très rares effets indésirables qu'il convient de savoir évoquer.

VI- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

AMLODIPINE (Amlor®, ...)

Télangiectasie photodistribuée, mélanocytose

Chez une fille de 5 ans recevant de l'amlodipine pour une hypertension artérielle associée à un syndrome néphrotique traitée par ciclosporine et corticothérapie. Au bout d'un an, apparition progressive de macules exanthématisées disséminées. A l'examen, télangiectasie photodistribuée avec pigmentation brunâtre. A la biopsie, pas d'anomalie de l'épiderme, très discrète dilatation artériolaire au niveau du derme. Mastocytose éliminée du fait de l'absence de marquage C 117. Mise en évidence d'une mélanocytose. L'amlodipine est interrompue, remplacée par du labétalol. Poursuite de la corticothérapie et de la ciclosporine. Amélioration progressive avec disparition totale de la télangiectasie à 6 mois et amélioration nette de la pigmentation cutanée. Il n'existe que très peu de publications faisant état de télangiectasie associées à la prise d'inhibiteurs calciques essentiellement des dihydropyridines. Conséquence très exceptionnelle de leur effet va-

sodilatateur et semble-t-il d'une majoration de la sensibilité cutanée et aux rayons UV.

Yao X et al. Amlodipine-induced photodistributed telangiectasia and acquired dermal melanocytosis: A pediatric case report. Photodermatol Photoimmunol Photomed. sept 2021;37(5):439-441.

DOI :10.1111/phpp.12678

AMOXICILLINE

(Clamoxyl®, ...)

Pneumopathie aiguë à éosinophiles

Sous une forme aiguë chez une jeune patiente âgée de 16 ans quelques jours après la fin d'un traitement d'une semaine par amoxicilline pour abcès dentaires. Hospitalisation en urgence pour dyspnée d'aggravation rapide avec fièvre et douleurs abdominales. Râles crépitants bilatéraux. Pas d'éruption cutanée. Nécessité du recours à une ventilation mécanique puis d'une ECMO (oxygénation par membrane extracorporelle). Au scanner, syndrome interstitiel bilatéral avec opacités en verre dépoli et épanchements pleuraux. Hyperleucocytose avec polynucléose

neutrophile et hyperéosinophilie (1170/mm³). Au lavage bronchoalvéolaire, 77 % d'éosinophiles. Bilan infectieux négatif. Présence d'IgE spécifiques à l'amoxicilline. Recours à une corticothérapie d'abord i.v. puis orale permettant une amélioration rapide de l'état respiratoire et la régression des infiltrats pulmonaires et de l'hyperéosinophilie.

Van Oortegem A. Une forme sévère de pneumopathie aiguë à éosinophiles liée à l'amoxicilline. Revue des Maladies Respiratoires. mai 2021;38(5):524-529.

DOI :10.1016/j.rmr.2021.03.010

AMOXICILLINE (Clamoxyl®, ...)

Insuffisance rénale aiguë - Cristallurie

Série de 10 cas analysés rétrospectivement dans une cohorte de 76 patients ayant reçu de fortes doses d'amoxicilline (> 8 g/j) pour le traitement d'une infection ostéo-articulaire (9-15 g/j en moyenne 12 g/j soit 181,5 mg/kg/j) en perfusion i.v. continue. Parmi ces 53 patients, 18,8 % ont développé une insuffisance rénale aiguë

après une durée moyenne de 14 j (3 - 27) de traitement le plus souvent après un épisode d'hématurie avec brûlures urinaires, douleurs dorsales et abdominales. Dans 3 cas, oligo-anurie. Rôle vraisemblable de micro-obstructions tubulaires par des cristaux d'amoxicilline liées aux fortes concentrations de l'antibiotique dans les urines. Récupération de la fonction rénale antérieure après arrêt de l'amoxicilline, expansion volémique, administration de bicarbonates. Reprise ultérieure sans problème de l'amoxicilline à plus faibles doses.

Mousseaux C et al. Acute Kidney Injury After High Doses of Amoxicillin. Kidney International Reports. mars 2021;6(3):830-834.

DOI:10.1016/j.ekir.2020.11.040

AZITHROMYCINE

(Zythromax®, ...)
Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)

Cas rapporté chez une adolescente âgée de 16 ans survenue au 4ème jour du traitement par ce macrolide d'une angine. 70 % de la surface cutanée était recouvert de bulles et d'érosions post-bulleuses avec aspect de linge mouillé. Atteinte également des muqueuses buccale, nasale, conjonctivale et génitale. Nécrolyse épidermique confirmée histologiquement avec infiltrat lymphocytaire dermique. Biologiquement, élévation de CRP et hyponatrémie. Prise en charge initiale en réanimation et soins locaux adaptés. Evolution favorable avec blanchiment cutanéomuqueux complet après 3 semaines. Pas de séquelle après 3 mois de recul. Pas

d'autre prise médicamenteuse que l'azithromycine. Un seul autre cas dans la littérature (survenu après 2 j de traitement). Réactions allergiques cutanées répertoriées comme très rares (exanthème maculopapuleux, PEAG, DRESS ou vasculaires).

Zenjari L. Syndrome de Lyell à l'azithromycine. Revue Française d'Allergologie. juin 2021;S187703202100275X.

DOI:10.1016/j.reval.2021.03.194

BEVACIZUMAB (Avas-tin®)

Fistule artério-veineuse

Patient de 81 ans qui a développé une fistule artérioveineuse mésentérique inférieure sous traitement par bévacizumab pour le traitement d'un cancer du colon métastatique. Survenue après 1 an de chimiothérapie palliative associée à cet anti-VEGF d'une diarrhée d'aggravation progressive malgré l'arrêt de la chimiothérapie. A la coloscopie, muqueuse colique oedémateuse et mise en évidence au scanner d'un anévrysme de 1,8 sur 1,3 cm correspondant à une fistule artérioveineuse au niveau des vaisseaux mésentériques inférieurs. Fistule confirmée par une angiographie sélective qui sera traitée par embolisation. Amélioration alors de la symptomatologie avec disparition des modifications oedémateuses de la muqueuse colique. Conséquence pouvant être relié à l'effet anti-VEGF.

Doi A et al. Inferior mesenteric arteriovenous fistula during treatment with bevacizumab in colorectal cancer patient: A case report. WJGO. 15 nov 2020;12(11):1364-1371.

DOI:10.4251/wjgo.v12.i11.1364

DONEPEZIL (Aricept®)

Troubles de conduction auriculoventriculaire

Série de trois cas retrouvés rétrospectivement dans l'analyse de 59 patients traités par cet anti-Alzheimer anticholinestérasique. Un cas avec manifestations syncopales. Dans 2 cas, bloc auriculoventriculaire complet intermittent. Dans tous les cas, hospitalisation en rapport avec des troubles de conduction auriculoventriculaire. Dans un cas (celui avec épisodes syncopaux), pose d'un pace-maker. Evolution favorable dans les autres cas après interruption du traitement.

Kho J et al. Long term use of donepezil and QTc prolongation. Clinical Toxicology. 4 mars 2021;59(3):208-214.

DOI:10.1080/15563650.2020.1788054

GABAPENTINE (Neurontin®)

Pneumopathie à éosinophiles

Survenue de fièvre, frissons, dyspnée et toux sèche chez une patiente âgée de 44 ans, 14 jours après instauration d'un traitement par gabapentine. Hyperéosinophilie (seule anomalie retrouvée au bilan biologique très complet). A la radio pulmonaire et au scanner, épanchement pleural bilatéral modéré et aspect de congestion pulmonaire. A la ponction pleurale, nombreux éosinophiles, également retrouvés au lavage bronchoalvéolaire. Evolution favorable sous corticothérapie et arrêt du traitement par gabapentine. Scanner thoracique réalisé à 6 semaines complètement normal.

Salah N et al. Eosinophilic pneumonia induced by gabapentin. Scandinavian

Journal of Rheumatology. 4 mai 2021;50(3):246-247. DOI:10.1080/03009742.2020.1784462

NIVOLUMAB (Opdivo®) Syndrome néphrotique

Cas rapporté chez une patiente âgée de 75 ans d'insuffisance rénale aiguë associée à un syndrome néphrotique secondaire à une glomérulonéphrite membranoproliférative. Patiente recevant cet inhibiteur des points de contrôle de l'immunité cellulaire pour un carcinome anal à cellules squameuses récidivant. Insuffisance rénale aiguë après la 5ème cure. Cruz-Whitley J et al. *Membranoproliferative Glomerulonephritis Associated with Nivolumab Therapy. Case Reports in Nephrology.* 24 févr 2020;2020:1-4. DOI:10.1155/2020/2638283

PANTOPRAZOLE (Eupantol®, Inipomp®, ...) Néphropathie interstitielle

Chez une patiente âgée de 74 ans traitée de façon intermittente par cet IPP en raison d'un diagnostic d'ulcère peptique posé 15 ans plus tôt. Survenue d'une oligurie associée à des nausées et vomissements. Dégradation nette de la fonction rénale justifiant le recours à l'hémodialyse. Bilan complet ensuite réalisé avec mise en évidence à la biopsie rénale d'une néphropathie interstitielle avec granulome non nécrotique associée à des cellules géantes multinuclées et une infiltration lymphoplasmocytaire de l'interstitium. Le rôle du pantoprazole est alors évoqué. Ce traitement est interrompu et une corticothérapie instaurée. Il est alors noté une amélioration de la fonction rénale

permettant l'interruption de la dialyse.

Kaya B et al. *Granulomatous Interstitial Nephritis Associated With Pantoprazole. American Journal of Therapeutics.* 8 avr 2021; DOI:10.1097/MJT.0000000000001368

PERINDOPRIL (Coversyl®,...)

Angioedème intestinal

Patiente âgée de 32 ans traitée depuis 1 mois par cet IEC pour HTA (en association au métoprolol) qui présente des douleurs abdominales associées à des nausées et vomissements. Pas de trouble hémodynamique ni de fièvre. Cliniquement, tension de la paroi abdominale. Le scanner retrouve une ascite de volume modéré avec des épaissements localisés de la paroi jéjunale avec oedème sous muqueux. Réalisation d'une laparoscopie qui ne retrouve qu'une ascite faite de liquide séreux dans l'ensemble de la cavité abdominale. Appendicectomie réalisée à visée prophylactique. Un mois plus tard, réapparition de la même symptomatologie. C'est alors seulement que le rôle de l'IEC est évoqué. Disparition rapide de la symptomatologie après son arrêt. Scanner réalisé ultérieurement montrant la disparition complète des lésions abdominales constatées antérieurement. Pas de récurrence avec un recul de plus d'un an. Localisation plus rare de l'angioedème aux IEC que celle habituelle qui concerne les muqueuses de la face et des voies aériennes supérieures.

Parreira R et al. *ACE inhibitor-induced small bowel angioedema, mimicking an acute abdomen. Journal of Surgical*

Case Reports. 2020;(10).

SERTRALINE (Zoloft®) Pneumopathie à éosinophiles

Sous une forme non pas aiguë mais chronique chez une patiente âgée de 69 ans traitée depuis 10 mois pour une dépression sévère par cet antidépresseur inhibiteur spécifique de la recapture de sérotonine. Dyspnée avec toux non productive sans fièvre. A l'auscultation, râles crépitants. Radiologiquement, plusieurs opacités infiltratives retrouvées également au scanner où ces opacités apparaissent associées à des plages en verre dépoli. Hyperéosinophilie modérée (640/mm³). Une biopsie est réalisée et met en évidence un épaissement interstitiel avec présence d'éosinophiles dans les alvéoles. Disparition de la dyspnée après remplacement de la sertraline par un autre antidépresseur et normalisation des anomalies radiologiques et de l'hyperéosinophilie. Pas de récurrence dans les 2 ans qui suivent.

Brancaleone P et al. *Pneumopathie chronique à éosinophiles induite par la sertraline. Revue des Maladies Respiratoires.* févr

2021;38(2):210-214.

DOI:10.1016/j.rmr.2020.11.012