

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'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>

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

| | |
|---|---|
| | 2 |
| <i>A- Xylocaïne/Adrénaline injectables : nouvel étiquetage pour éviter les erreurs médicamenteuses</i> | 2 |
| <i>B- Recommandations de l'ANSM et du laboratoire Viatrix (Mylan) pour éviter des échecs de rachi-anesthésie avec la bupivacaïne</i> | 2 |
| <i>C- Risque de toxicité cardiaque en cas de mésusage de trimébutine injectable</i> | 2 |
| <i>D- Nécessité de différer les vaccinations par vaccins vivants atténués (comme le ROR et le BCG) chez les enfants de mères traitées par infliximab durant la grossesse ou l'allaitement</i> | 2 |
| <i>E- Des effets indésirables de Lumirelax® 10 % crème à l'origine de restrictions à son utilisation</i> | 3 |
| <i>F- De très nombreuses interactions médicamenteuses avec le nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid®)</i> | 3 |
| <i>G- Clozapine (Leponex®) mise en garde de l'Agence australienne du médicament sur les risques de complications liées à la diminution de la motricité intestinale</i> | 3 |
| <i>H- De nouvelles données confirment un risque malformatif potentiel de la prégabaline (Lyrica®)</i> | 4 |
| <i>I- Irinotécan (Campto®) et risque de neutropénies et diarrhées sévères chez les patients métaboliseurs lents d'UGT 1A1</i> | 4 |
| <i>J- Défibrotide (Défitelio®) ne pas l'utiliser en prévention de la maladie veino-occlusive</i> | 4 |
| <i>K- Recommandation de l'ANSM pour diminuer le risque d'allongement de l'intervalle QT lors de traitements par citalopram et escitalopram</i> | 4 |

II- POSSIBLE SUR-RISQUE D'AVC ISCHÉMIQUE ASSOCIÉ A LA PRESCRIPTION D'ANTI-ÉMÉTIQUES ANTIDOPAMINERGIQUES

5

III- SUITES DU SUIVI DES EFFETS INDÉSIRABLES POTENTIELLEMENT ASSOCIÉS À LA VACCINATION ANTI- COVID 19

6

IV- AUGMENTATION DES EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX A L'ORIGINE D'HOSPITALISATIONS : RÉSULTATS DE L'ÉTUDE « IATROSTAT »

7

V - REFLETS DE LA LITTÉRATURE

9

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

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

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

A- Xylocaïne/Adrénaline injectables : nouvel étiquetage pour éviter les erreurs médicamenteuses

Pour éviter le risque d'erreur médicamenteuse pouvant être responsable de surdosage, l'étiquetage des spécialités de xylocaïne et d'adrénaline a été modifié pour mieux faire apparaître à la fois la quantité et la concentration des solutions injectables de ces produits.

ANSM et les laboratoires Aspen. Xylocaïne/Adrénaline injectables : nouvel étiquetage pour éviter les erreurs médicamenteuses 14/04/2022.

B- Recommandations de l'ANSM et du laboratoire Viatris (Mylan) pour éviter des échecs de rachi-anesthésie avec la bupivacaine

A la suite d'échecs de rachianesthésies avec la bupivacaine Mylan 20 mg/4 ml, l'ANSM et les laboratoires Viatris (qui s'appelaient auparavant Mylan) rappellent le bon usage de ce médicament indiqué pour la réalisation d'une anesthésie rachidienne pour différents gestes chirurgicaux (des membres inférieurs, urologique, gynécologique ou en intra-abdominal sous ombilical) par des médecins anesthésistes ou au moins en leur présence et leur contrôle :

- lieu d'injection (au niveau lombaire et après identification d'un reflux de liquide céphalo-rachidien)
- dose administrée en fonction de l'extension souhaitée pour le bloc anesthésique pour l'intervention chirurgicale prévue
- position du patient après l'injection, adaptée à la diffusion souhaitée du bloc anesthésique prenant en compte que la solution est hyperbare
- grossesse (nécessité en cas de césarienne d'un bloc étendu jusqu'au niveau du quatrième métamère thoracique).

ANSM. BUPIVACAINE MYLAN 20 mg/4mL, solution injectable pour voie intra-rachidienne en ampoule : échecs rencontrés lors de rachianesthésies. 28 mars 2022.

C- Risque de toxicité cardiaque en cas de mésusage de trimébutine injectable

Il est rappelé par l'ANSM que l'utilisation hors AMM de la trimébutine (antispasmodique musculotrope d'action directe sur les fibres musculaires lisses) injectable (Débridat®, Trimébutine Médisol®) pose le problème d'un risque de toxicité cardiaque. Ce rappel fait suite à un cas grave d'arrêt cardiorespiratoire chez un patient âgé de 66 ans ayant reçu des doses excessives de trimébutine intraveineuse pour un ileus paralytique après chirurgie (indication supprimée en 2017 en raison de l'absence d'efficacité de cet antispasmodique dans cette indication). Une enquête réalisée en octobre 2021 avait fait état de l'importance des utilisations hors AMM dans les établissements de santé (et plus particulièrement pour ileus paralytique post-opératoire) et de la fréquence de l'utilisation de doses excessives. Les indications sont limitées au traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux lorsque la voie orale n'est pas possible et avec seulement une dose de 50 mg à la phase aiguë des troubles intestinaux (IM ou IV).

ANSM. Trimébutine injectable, risque de toxicité cardiaque en cas de mésusage. 06/04/2022.

D- Nécessité de différer les vaccinations par vaccins vivants atténués (comme le ROR et le BCG) chez les enfants de mères traitées par infliximab durant la grossesse ou l'allaitement

L'infliximab (Rémicade®, Flixabi®, Inflectra®, Remsima®, Zessly®) anti-TNF α indiqué dans différentes pathologies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde active, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite axiale active sévère...) traverse le placenta et a pu être détecté jusqu'à 12 mois après la naissance chez les nourrissons nés de mères recevant ce médicament. Il passe également dans le lait maternel. L'infliximab, du fait d'une baisse d'activité du système immunitaire, peut favoriser les phénomènes infectieux.

Pour cette raison, il est demandé de décaler d'au moins 12 mois après la naissance la vaccination par des vaccins vivants en cas d'exposition *in utero* (sauf si recherche d'infliximab négative dans le

sang de l'enfant). De même, l'administration de ce type de vaccin vivant n'est pas recommandée en cas d'allaitement par une mère traitée par infliximab.

Les vaccins concernés sont le ROR, le BCG, les vaccins contre la fièvre jaune, les rotavirus et la varicelle.

ANSM. L'utilisation de vaccins vivants atténués, comme le ROR ou le BCG, doit être différée chez les enfants de mères traitées par infliximab pendant la grossesse ou l'allaitement. 07/04/2022.

E- Des effets indésirables de Lumirelax® 10 % crème à l'origine de restrictions à son utilisation

Le Lumirelax® 10 % crème à base de méthocarbamol est maintenant à prescription médicale obligatoire comme c'était déjà le cas pour la forme comprimé et ne peut plus être prescrit aux enfants de moins de 15 ans et la durée de traitement est limitée à 8 jours. Le Lumirelax® crème a pour indication le traitement local des contractures musculaires douloureuses lorsque la réponse aux traitements non médicamenteux et médicamenteux de 1^{ère} intention s'avère insuffisante.

Les restrictions apportées sont liées à la notification d'effets indésirables en particulier de convulsions (présence de dérivés terpéniques parmi les excipients) et réactions allergiques pouvant être sévères. Le Lumirelax® crème est par ailleurs contre-indiqué chez l'enfant de plus de 15 ans en cas d'antécédents de convulsions.

ANSM. Contractures musculaires douloureuses : Lumirelax 10 % crème désormais disponible uniquement sur ordonnance. 17 mai 2022.

F- De très nombreuses interactions médicamenteuses avec le nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid®)

Le Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) est disponible depuis le 3 février 2022 sur prescription pour le traitement pendant 5 jours d'infections COVID-19 chez des adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie mais à risque élevé d'évolution vers une forme grave (dans les 5 jours qui suivent l'apparition de symptômes de COVID-19). Ce médicament associe le ritonavir qui est un puissant inhibiteur enzymatique (du CYP 3A4) et le nirmatrelvir qui est très sensible aux médicaments inducteurs enzymatiques (qui accélèrent son métabolisme et le rendent inefficaces). De ce fait, il

existe une très longue liste d'interactions médicamenteuses.

La Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique (SFPT) a diffusé un tableau (de 5 pages) concernant ces interactions et leurs conséquences pratiques (contre-indications, association non recommandée ou nécessitant l'avis d'un spécialiste, possibilité d'utilisation avec arrêt temporaire du médicament associé...).

Exemples d'associations formellement contre-indiquées (liste non exhaustive) : ticagrélor, ivabradine, éplérénone, amiodarone, quinidine, flécaïne, clozapine, quétiapine, la plupart des benzodiazépines, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, sildénafil, colchicine, rifampicine, dérivés de l'ergot de seigle, dompéridone, naloxéol (Momentum®)...

Ce médicament est par ailleurs contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère et d'insuffisance rénale sévère.

Mise à disposition de l'antiviral du laboratoire Pfizer : Paxlovid®. DGS 2 février 2022.

Recommandations thérapeutiques dans le cadre d'associations de médicaments avec le nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®). <https://sfpt.org/recospaxlovid>.

G- Clozapine (Leponex®) mise en garde de l'Agence australienne du médicament sur les risques de complications liées à la diminution de la motricité intestinale

Le TGA (Therapeutic Goods Administration), agence australienne du médicament vient de diffuser une mise en garde sur les risques pouvant résulter de la diminution du péristaltisme intestinal (du fait de propriétés anticholinergiques, antisérotoninergiques...) de cet antipsychotique de 2^{ème} génération. Les prescripteurs doivent expliquer ce risque à leurs patients et leur demander de signaler la survenue de troubles digestifs en particulier de constipation. Des cas d'ileus paralytique, d'occlusion intestinale, de fécalome, de mégacolon, d'ischémie intestinale, d'ulcérations intestinales avec parfois perforations.

Ces effets peuvent être d'évolution fatale (103 cas enregistrés sur le total des 1023 cas d'effets indésirables digestifs) par la pharmacovigilance australienne. L'utilisation associée d'autres médicaments ayant des propriétés anticholinergiques doit être dans la mesure du possible évitée.

Therapeutic Goods Administration (TGA) Clozapine and gastrointestinal hypomotility with severe complications, 22 Apr 2022.

[URL:https://www.tga.gov.au/publication-issue/clozapine-and-gastrointestinal-hypomotility-severe-complications](https://www.tga.gov.au/publication-issue/clozapine-and-gastrointestinal-hypomotility-severe-complications)

H- De nouvelles données confirment un risque malformatif potentiel de la prégabaline (Lyrica®)

La MHRA (agence britannique du médicament et des produits de santé vient de diffuser les résultats d'une étude objectivant un potentiel risque malformatif (modéré mais significatif) en cas de prise lors du 1^{er} trimestre de la grossesse de prégabaline, médicament indiqué dans l'épilepsie, les douleurs neuropathiques et les troubles anxieux généralisés de l'adulte.

Il s'agit d'une étude menée sur les registres de santé du Danemark, de la Norvège, de la Suède et de la Finlande. Il a été mis en évidence dans cette étude menée sur 2700 grossesses que la prise pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse majorait de façon modérée mais significative le risque de malformations (orofaciales, urinaires et génitales) par comparaison à d'autres antiépileptiques dont la lamotrigine et la duloxétine (+ 29 % versus lamotrigine et + 39 % versus duloxétine).

La MHRA recommande de ce fait que la prise de prégabaline soit évitée chez la femme susceptible d'être enceinte (nécessité d'une contraception efficace) et chez la femme enceinte sauf si le bénéfice du traitement est jugé très supérieur à ce risque et que la dose la plus faible possible soit utilisée. Dans le RCP actuel, il est indiqué qu'il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de la prégabaline chez la femme enceinte mais il est précisé que des études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction.

MHRA (Medicines and Health Care products Regulatory Agency). Pregalabin (Lyrica) : findings of safety study on risks during pregnancy. Interned Document : 24 Apr 2022.

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/pregalabin-lyrica-findings-of-safety-study-on-risks-during-pregnancy>

I- Irinotécan (Campto®) et risque de neutropénies et diarrhées sévères chez les patients métaboliseurs lents d'UGT 1A1

L'irinotécan est un inhibiteur de la topoisomérase I indiqué en monothérapie ou en association dans

le traitement du cancer colorectal avancé. L'UGT 1A1 (uridine diphosphate glucuronosyl transférase 1A1) est l'enzyme permettant la dégradation de son métabolite actif. Les patients métaboliseurs lents d'UGT 1A1 présentent un risque accru de neutropénie et de diarrhées sévères après administration de ce médicament. Une réduction posologique est recommandée chez eux. Bien que le génotypage UGT 1A1 ne soit pas considéré obligatoire, il est cependant recommandé chez les patients fragiles et présentant pour d'autres raisons un risque accru de neutropénie et de diarrhée. Une mise à jour du RCP à ce sujet est prévue.

ANSM Irinotécan (cancer colorectal) : réduire la dose initiale chez les patients métaboliseurs lents qui doivent recevoir une dose d'irinotécan > 180 mg/m² ou qui ont une santé particulièrement fragile quelle que soit la dose. 22/04/2022.

J- Défibrotide (Défitelio®) ne pas l'utiliser en prévention de la maladie veino-occlusive

Le PRAC (Comité de Pharmacovigilance de l'Agence Européenne du médicament) vient de recommander de ne pas utiliser ce médicament en traitement prophylactique. Ce médicament qui se fixe sur l'endothélium vasculaire et réduit l'activité pro-coagulante de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) est indiqué dans le traitement de la maladie veino-occlusive (MVO) hépatique après transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Dans l'analyse intermédiaire d'une étude évaluant le bénéfice en termes de prophylaxie de MVO sévère après une telle transplantation, il a été mis en évidence un risque hémorragique significatif sans bénéfice démontré.

ANSM. Retour d'information sur le PRAC de mai 2022.

K- Recommandation de l'ANSM pour diminuer le risque d'allongement de l'intervalle QT lors de traitements par citalopram et escitalopram

Le citalopram (Séropram® et génériques) et son énantiomère S, l'escitalopram (Séroplex® et génériques) sont des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine qui ont parmi leurs effets indésirables l'allongement dose-dépendant de l'intervalle QT pouvant être à l'origine de torsades de pointes, d'accès de fibrillation ventriculaire.

Il convient de ne pas dépasser les posologies maximales de 40 mg/j pour le citalopram et de

20 mg/j pour l'escitopram (doses à diviser par 2 après 65 ans et en cas d'insuffisance hépatique).

Ils sont bien entendu contre-indiqués chez les patients ayant un allongement acquis ou congénital du QT.

Leur association à des médicaments pouvant allonger le QT est aussi contre-indiquée :

- anti-arythmiques de classe IA et III
- antipsychotiques et antidépresseurs tricycliques
- certains anti-microbiens comme sparfloxacine, moxifloxacine, érythromycine iv, pentamidine, halofantine
- certains anti-histaminiques (astémizole, hydroxyzine, mizolastine).

Leur utilisation doit se faire avec prudence en cas de facteur de risque (bradycardie significative, infarctus aigu récent, insuffisance cardiaque non contrôlée).

Il convient enfin, avant de commencer le traitement, de s'assurer de l'absence d'hypokaliémie, hypomagnésémie (et de les corriger si elles sont mises en évidence).

ANSM. Citalopram et escitalopram (Séropam®, Seroplex®, génériques : rappel sur le risque d'allongement dose-dépendant de l'intervalle QT. 24 mai 2022.

II- POSSIBLE SUR-RISQUE D'AVC ISCHÉMIQUE ASSOCIÉ A LA PRESCRIPTION D'ANTI-ÉMÉTIQUES ANTIDOPAMINERGIQUES

Une étude menée sur la base de données du Système National des Données de Santé (SNDS), lequel regroupe de façon exhaustive les informations faisant l'objet d'un remboursement par l'Assurance Maladie, montre que comme avec les antipsychotiques antidopaminergiques pour lesquels le risque de survenue d'AVC ischémique est bien démontré, les anti-émétiques antidopaminergiques exposent à ce même risque.

Les données de 2612 patients (âge moyen 72 ans, 34 % d'hommes) ayant présenté un premier AVC ischémique entre 2012 et 2016 et ayant fait l'objet d'au moins un remboursement pour l'un des anti-émétiques antidopaminergiques suivants (dompéridone, métipomazine ou métoclopramide, c'est-à-dire Motilium®, Vogalène®, Primpéran® et leurs génériques) pendant les 70 jours précédant l'AVC.

Sur ces 70 jours, la période des 15 jours qui précèdent l'AVC était la période à risque et non les périodes de temps qui précédaient. Ces patients ont été appariés à un groupe contrôle de 21 859 patients qui avaient également reçu un anti-émétique antidopaminergique pendant la même période en fonction de l'âge, du sexe et des facteurs de risque d'AVC ischémique. L'Odds ratio ajusté était de 2,51 pour la dompéridone, 3,62 pour la métipomazine et 3,53 pour le métoclopramide, ces deux derniers médicaments traversant la barrière hémato-encéphalique.

Il s'agit d'une étude observationnelle qui présente des limites qui imposent de rester prudent sur un lien de causalité directe (rôle de l'indication de ces médicaments ?).

Bénard-Larivière A et coll. Risk of first ischemic stroke and use of antidopaminergic antiemetics : nationwide case-time control study. Br Med J 2022 mar 23 : 376 : e066192. doi:10.1136/bmj2021-066192.

III- SUITES DU SUIVI DES EFFETS INDÉSIRABLES POTENTIELLEMENT ASSOCIÉS À LA VACCINATION ANTI-COVID 19

La surveillance renforcée des éventuels signaux de sécurité des vaccins anti-COVID 19 se poursuit et porte maintenant sur 5 vaccins. En effet, depuis le 1^{er} mars, s'est ajouté aux 4 premiers (Comirnaty® des laboratoires BioNTech-Pfizer, Spikevax® de Moderna, Vaxzevria® d'Astra Zénéca, COVID-19 vaccine de Janssen qui s'appelle maintenant Jcovden®), Nuvaxovid® des laboratoires Novavax (2 doses espacées de 3 semaines). La HAS recommande ce vaccin, qui est une protéine recombinante de la protéine spike du SARS-CoV-2 avec adjuvant, pour la primo-vaccination des adultes qui sont réticents à l'utilisation de vaccins à ARN messenger.

Il est bien précisé que ces derniers doivent être privilégiés **parmi l'ensemble des vaccins, l'incidence d'effets indésirables avérés étant considérée comme extrêmement faible**. Sont notifiés pour eux essentiellement **des effets indésirables classés non sévères** comme confirmé récemment par l'analyse des EI notifiés aux USA pour les 6 premiers mois de la vaccination dans ce pays (298 792 852 doses injectées de vaccins BioNTech-Pfizer et Moderna) avec essentiellement des céphalées, sensations de fatigue, frissons (1).

Ces effets indésirables sont-ils réellement attribuables aux vaccins eux-même ? Un **effet dit de type nocebo** peut être retenu pour un grand nombre d'entre eux. C'est ce qui ressort d'une revue avec méta-analyse des essais cliniques qui avaient été réalisés en aveugle contre placebo (sur 45 380 participants) (2). Un effet nocebo apparaît pouvoir être retenu dans 76 % des effets généraux après la 1^{ère} dose et pour 52 % après la 2^{ème} dose.

En France, le suivi de pharmacovigilance de ces vaccins se poursuit (3). Un certain nombre de CRPV sont directement impliqués dans le suivi d'un vaccin spécifique (Vaxzevria® d'AstraZénéca pour le CRPV d'Amiens). La synthèse des données recueillies et des faits marquants sont évalués lors d'un comité de suivi désormais mensuel avec l'ANSM.

Pour les vaccins à ARN messenger :

- le **vaccin Comirnaty®** (dci tozinaméran) pour lequel avait été réalisé au 5/5/22 plus de 110 millions d'injections. La grande majorité des effets indésirables rapportés sont des effets attendus et non graves (essentiellement réactions aux points d'injection). Une surveillance attentive est menée pour les troubles

menstruels (soit saignement anormaux de type métrorragies ou mémorragies, soit retards de règles et aménorrhée. Le lien direct entre les troubles menstruels et ce vaccin n'est pas actuellement démontré. Parmi les signaux récents confirmés et faisant l'objet d'une surveillance spécifique, on peut citer l'HTA et les myocardites/péricardites. Ce risque d'atteintes cardiaques sous vaccins à ARN messenger est en fait beaucoup plus faible que lors de l'infection COVID-19 (4).

- Le **vaccin Spikevax®** de Moderna dont la dci est élasoméran (plus de 23 millions d'injections en France au 5/5/22) réservé aux personnes de 30 ans et plus, a fait surtout l'objet de réactions retardées locales non graves (érythème, douleurs, prurit). Dans les signaux potentiels, on retrouve les troubles menstruels (actuellement en cours d'évaluation au niveau européen). Par ailleurs, un effet indésirable cutané a été enregistré au niveau européen : l'érythème polymorphe qui se traduit par des tâches ou des plaques rouges avec aspect de cible ou cocarde (centres rouges entourés d'anneaux plus pâles).

Pour les **vaccins à vecteur viral**,

- Le **vaccin Vaxzevria®** réservé aux personnes de 55 ans et plus pour lequel, la grande majorité des effets indésirables sont des syndromes pseudo-grippaux pouvant être de forte intensité (fièvre, courbatures, céphalées). Des effets confirmés, mais très rares, sont les thromboses associées à une thrombocytopénie, les syndromes de fuite capillaire, les syndromes de Guillain Barré, les thrombopénies immunitaires, les paralysies faciales et les myélites transverses.
- Le **vaccin Janssen**, également réservé aux personnes de plus de 55 ans, pour lequel sont retenus par l'EMA les mêmes effets indésirables qu'avec le vaccin Vaxzevria (là aussi très rares, certains d'entre eux n'ayant pas été observés en France)
- **Un 5^{ème} vaccin** est maintenant disponible comme évoqué plus haut. Il s'agit de **Nuvaxovid®** des laboratoires Novavax. Les données sont limitées (16 300 injections en France au 5 mai). Pas de signal spécifique identifié.

(1) Rosenblum MG et al. Safety of mRNA vaccines administered during the initial 6 months of the US COVID-19 vaccination program: an observational

study of reports to the vaccine adverse event reporting system and v-safe. The Lancet Infectious Disease 25 avril 2022.

(2) Hass JW et al. Frequency of adverse events in the placebo arms of COVID-19 vaccine trials. A systematic review and meta-analysis JAMA Network Open 2022 ; 5 (1) : e2143955.
Doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.43955

(3) ANSM. Suivi des effets indésirables des vaccins COVID-19. Données du 25/03/2022 au 07/04/2022, du 08/04/2022 au 21/04/2022, du 22/04/2022 au 05/05/2022. Sur le site de l'ANSM les 15/04, 29/04 et 13/05/2022.

(4) Block JP et al. Cardiac complications after SARS-CoV-2 infection and mRNA COVID-19 vaccination. PCORnet. United States, January 2021-January 2022 morbidity and mortality weekly report 71 : 517-523, N° 14, 8 avril 2022.
<http://doi.org/10.15585/mmwr.mm7114e1>

IV- AUGMENTATION DES EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX A L'ORIGINE D'HOSPITALISATIONS : RÉSULTATS DE L'ÉTUDE « IATROSTAT »

En 2006-2007, l'étude EMIR avait été réalisée par les Centre Régionaux de Pharmacovigilance dans le but d'évaluer l'incidence des effets indésirables médicamenteux (EIM) à l'origine d'hospitalisations dans les hôpitaux publics de France métropolitaine (1). Cette étude avait conclu à une incidence de l'ordre de 3,6 %, un tiers d'entre eux étant évitables, les plus fréquents étant liés à la prise d'AVK. Cette étude avait permis de confirmer l'importance des EIM conduisant à une hospitalisation. Ces données demandaient cependant à être mises à jour (arrivée de nouvelles classes thérapeutiques, actions de prévention au niveau national comme régional...).

L'étude IATROSTAT dont les résultats viennent d'être présentés (2) est une étude prospective menée par les 31 CRPV sur un échantillon tiré au sort de services de spécialités médicales de court séjour (hors hôpitaux de jour et hospitalisations programmées), d'hôpitaux publics (CHU et CH) de France métropolitaine pendant 14 jours consécutifs en 2018. Les patients étaient informés et non opposés à l'utilisation de leurs données médicales. Une période de suivi d'un mois était ensuite réalisée. Un comité d'évaluation des effets indésirables (CEEI) était enfin mis en place pour réévaluer les cas recueillis et codés.

L'étude a été réalisée dans 69 établissements publics hospitaliers (sur 1140) et a concerné 141 services (53 % en CHU, 47 % en CH). Sur les 3648 patients retenus pour l'étude et ayant donné leur accord, 309 l'ont été pour un EIM (avec non prise en compte des patients présentant un EIM mais hospitalisés pour un autre motif) et retenus après analyse des données. Ces patients se répartissaient en 193 femmes (62,5 %) et 116 hommes (37,5 %) d'âge moyen 75 ans (en fait 2 à 97).

Parmi les 309 hospitalisés pour un EIM, 4 décès sont survenus pendant l'hospitalisation. Il s'agissait dans 2 cas d'infections à *Clostridium difficile* liées à une antibiothérapie chez des patients âgés de 86 et 94 ans (diarrhées sévères compliquées d'insuffisance rénale aiguë). Un cas était celui d'une personne âgée de 87 ans traitée par losartan/hydrochlorothiazide pour une HTA et metformine pour un diabète de type 2. Cette personne a été hospitalisée pour insuffisance rénale aiguë dans les suites de l'ajout à son traitement d'un AINS (diclofénac) et compliquée d'acidose lactique. Le dernier cas d'évolution fatale est celui d'un patient âgé de 71 ans sous fluindione en raison d'une prothèse valvulaire et qui a fait une hémorragie intra cérébrale (INR alors à 3).

La répartition par organe des EIM causes d'hospitalisation était la suivante :

- Affections gastro-intestinales (15 %) : hémorragies digestives (6,1 % du total) suivies de nausées, vomissements (4 %) et diarrhées (2,8 %)
- Troubles métaboliques et essentiellement hydroélectrolytiques (dysnatrémies, dyskaliémies) et hypoglycémies (1,3 %).
- Troubles hématologiques et du système lymphatique (8,6 %) essentiellement anémies, bicytopénies, pancytopénies, aplasies (6,5 %)
- Troubles réno-urinaires (8,3 %), surtout insuffisances rénales aiguës (6,1 %).
- Autres (12 %) dont chutes (5,2 %).

Les 3 classes thérapeutiques, correspondant aux médicaments les plus souvent impliqués étaient celles du système cardiovasculaire, du système nerveux et les anti-néoplasiques et immunomodulateurs (thérapies ciblées). Parmi les anti-thrombotiques, les anti-agrégants plaquettaires arrivent en tête devant les AVK et les AOD. Pour les

anti-diabétiques, la nouvelle classe que constituent les incrétinomimétiques, ils sont retrouvés responsables de 20 % des hospitalisations liées à un EIM de ce type de médicaments derrière la metformine et les insulines. Les médicaments de la douleur sont également très représentés, en particulier les opioïdes (morphine, oxycodone, codéine, tramadol et fentanyl) avec une majoration nette de leur implication par rapport aux données antérieures.

Sur les 248 cas d'hospitalisation pour EIM évaluables, 40 (16,1 %) ont été jugés évitables (pour non respect de la dose ou de la durée d'utilisation, de mises en garde, de précautions d'emploi en fonction du RCP ou des recommandations thérapeutiques pour les personnels de santé ou des patients insuffisamment informés ou du fait d'une automédication inappropriée et de mésusage). Par contre, il n'a pas été retrouvé de non respect d'une contre-indication.

Par extrapolation de ces données à l'ensemble de la population, il est estimé que pour 2,5 millions de patients hospitalisés en médecine et obstétrique dans les hôpitaux publics en France métropolitaine, 212 500 sont hospitalisés du fait de la survenue d'un EIM.

Ces résultats confirment l'importance croissante de l'incidence des EIM justifiant une hospitalisation (3,6 % en 2006-2007, 8,5 % une douzaine d'année plus tard). Cette augmentation apparaît également observée dans d'autres pays européens. Elle contraste avec une consommation médicamenteuse qui n'a pas augmenté (moins 4 % en France de 2006 à 2018). Elle apparaît toucher plus particulièrement les personnes âgées. Le profil des médicaments impliqués est cependant différent de même que celui des EIM. Néanmoins, les hémorragies sont toujours les premières pourvoyeuses d'hospitalisations. Une des limites de cette évaluation est l'absence de recueil des EIM survenant à domicile ou conduisant à une hospitalisation en service de chirurgie, dans un établissement de santé privé ou conduisant à un décès en dehors de l'hospitalisation ou plus d'un mois après le début de l'EIM.

Au total, poids important (et croissant) de la pathologie iatrogène qu'il convient de prendre en compte et pour laquelle toutes les mesures de prévention doivent être mises en œuvre.

1- Bénard-Larivière et al. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France. *Fundam Clin Pharmacol* 2015 ; 29 (1) : 106-111. Doi :10.1111/fcp.12088.

2- IATROSTAT Iatrogénie médicamenteuse source d'hospitalisation chez l'adulte et l'enfant : incidence, caractérisation et évitabilité. Rapport d'étude 2/05/2022.

V - REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ALLOPURINOL (Zyloric®) DRESS syndrome

Cas rapporté chez un patient âgé de 49 ans. Un mois après instauration d'un traitement par allopurinol, fièvre intense, éruption généralisée et difficultés à la marche. A l'examen, érythème diffus avec pustules non folliculeuses et adénopathies axillaires. Biologiquement hyperleucocytose, hypertransaminasémie, augmentation de CPK et de la CRP, élévation de la créatininémie et myoglobulinurie. A l'IRM cérébrale, lacune ischémique. A la biopsie cutanée, multiples abcès sous cornéens, infiltrats périvasculaires riches en neutrophiles et dépôts d'éosinophiles dans le derme. Il a été conclu à un DRESS syndrome. Traitement par corticothérapie. Evolution ultérieure favorable après corticothérapie initiale.

Goto T et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms with skin eruptions mimicking acute generalized exanthematous pustulosis. The Journal of Dermatology. janv 2022;49(1):e16-e17. DOI:10.1111/1346-8138.16190

ATORVASTATINE (Tahor®)

Syndrome de Lyell - Nécrose épidermique toxique

Cas rapporté chez une patiente âgée de 68 ans traitée au long cours par atorvastatine. Apparition d'une éruption sur toute la surface cutanée avec prurit et fièvre. Quelques phlyctènes qui se sont ensuite multipliées avec ensuite desquamation et douleurs importantes. Rôle de l'atorvastatine suspecté en fonction des allèles HLA. *Lv M et al. Toxic epidermal necrolysis in a patient on atorvastatin therapy expressing human leukocyte antigen alleles: A case report. Medicine. 22 janv 2021;100(3):e24392. DOI:10.1097/MD.00000000000024392*

CARBAMAZEPINE (Tégréto®)

CLOCC syndrome

Patient âgé de 31 ans traité depuis deux ans par carbamazépine pour une névralgie du trijumeau. Pris en charge pour bilan de troubles intermittents de la marche justifiant la réalisation d'une IRM cérébrale qui met en évidence une atteinte du splénium du corps calleux avec restriction de l'Apparent Diffusion Coefficient (ADC) évoquant

une entité radiologique connue sous le nom de CLOCC syndrome (Cytotoxic lesion of corpus callosum). Les concentrations de carbamazépine étaient en zone thérapeutique. En raison de la mise en évidence d'ataxie et de dysarthrie, le traitement par carbamazépine a été interrompu. Dans les 24 heures qui suivaient, la symptomatologie neurologique a disparu. Une IRM de contrôle à distance a montré la disparition complète des anomalies constatées précédemment. Rôle potentiel retenu de la carbamazépine. Rôle de phénomènes inflammatoires dans la survenue de CLOCC syndromes évoqué ?

Dilly B et al. Carbamazepine-induced MRI hypersignal in corpus callosum: An example of CLOCC syndrome. Revue Neurologique. mars 2022;178(3):270-271. DOI:10.1016/j.neurol.2021.05.010

CARBAMAZEPINE (Tégréto®)

Phospholipidose rénale

Cas d'un patient âgé de 33 ans prenant de façon intermittente depuis environ 10 ans de la carbamazépine lorsqu'il ressent des douleurs et des paresthésies des doigts. Mise en évidence d'une protéinurie fluctuante. Réalisation d'une

biopsie rénale montrant une atteinte glomérulaire avec prolifération mésangiale et dégénérescence vasculaire des podocytes avec en microscopie électronique un aspect dit en corps de zèbre très proche de ce qui est observé dans la maladie de Fabry (diagnostic cependant exclu du fait de l'absence de mutation de l'alpha-galactosidase A et d'antécédents familiaux). Pas d'anomalie biologique hormis la confirmation de concentrations circulantes de carbamazépine (en zone thérapeutique). Réduction significative de la protéinurie après arrêt de la carbamazépine. Des cas de phospholipidose rénale médicamenteuse ont été rapportés dans la littérature, essentiellement avec l'hydroxyquinidine.

Chen J et al. A possible case of carbamazepine-induced renal phospholipidosis mimicking Fabry disease. Clinical and Experimental Nephrology. 21 janv 2022;

CARBOPLATINE

Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

Deux cas chez des patientes âgées de 77 et 78 ans traitées pour un cancer épithélial de l'ovaire. Dans les 2 cas à 6 et 8 jours après une première dose de carboplatine, hyponatrémie (109 et 114 mEq/l) associée dans un cas à la survenue de maux sévères et de sensations vertigineuses. Hypo-

osmolarité sanguine et hyperosmolarité urinaire (dans un cas respectivement 236 mOsm/kg versus 631). Dans les 2 cas, le carboplatine a pu être repris en le répartissant en 3 administrations hebdomadaires par cycle.

Fujitsuka S et al. Validity of weekly administration of carboplatin after carboplatin-induced SIADH : two case reports and literature review. Case reports in oncology. 2022;15(1):156-162.

CEFTRIAXONE (Rocéphine®)

Pseudolithiase biliaire

Série de 13 cas de patients (5 hommes, 8 femmes) âgés de 67 à 89 ans rassemblés rétrospectivement après analyse de dossiers de 278 patients. Il s'agit de patients présentant une insuffisance rénale chronique (dont 11 sous hémodialyse). Pseudolithiase biliaire rapportée après 9 - 38 jours de traitement avec des douleurs évocatrices dans 2 cas seulement. Dans un cas, réalisation d'une cholecystectomie. Evolution favorable dans tous les cas (décès dans 2 cas, mais attribuables à l'infection sévère des patients). Conséquence de la précipitation de sels calciques de ceftriaxone dans la vésicule biliaire lorsque les taux de ceftriaxone sont élevés, le plus souvent asymptomatique mais pouvant être responsable de douleurs abdominales, nausées, vomisse-

ments. Effet indésirable à connaître pour éviter des interventions chirurgicales non justifiées.

Ubukata M et al. Hemodialysis as a Risk Factor for Ceftriaxone-Associated Pseudolithiasis in Adults. Ther Apher Dial. août 2020;24(4):393-399. DOI :10.1111/1744-9987.13445

LAMOTRIGINE (Lamictal®)

Lymphohistiocytose hémophagocytaire

Chez une patiente âgée d'une trentaine d'années traitée pour troubles dépressifs sur pathologie bipolaire et présentant par ailleurs des antécédents de polyarthrite rhumatoïde en rémission depuis plus d'un an. A la suite d'une aggravation des troubles dépressifs, introduction d'un traitement par lamotrigine et 2 semaines plus tard, fièvre, urines foncées et myalgies sévères. Mise en évidence de leucopénie, lymphopénie, thrombopénie et anémie hémolytique associées à une hyperbilirubinémie et augmentation du taux d'enzymes hépatiques. Ultérieurement, éruption cutanée maculopapuleuse, adénopathies, opacités en verre dépoli des poumons. Biopsie médullaire amenant à poser un diagnostic de lymphohistiocytose hémophagocytaire. Pas d'anomalie des taux de facteur rhumatoïde (diagnostic de poussée de polyarthrite évoqué initialement). Arrêt de la

lamotrigine. Traitement par étoposide et corticothérapie. Evolution favorable. Effet indésirable très rare mais répertorié de la lamotrigine qu'il convient de savoir évoquer étant donné son mauvais pronostic. *Velu D et al. Lamotrigine-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) confounded with underlying rheumatoid arthritis. BMJ Case Rep. mars 2022;15(3):e245835. DOI :10.1136/bcr-2021-245835*

LISINOPRIL (Zestril®)

Angioedème intestinal

Cas rapporté chez une patiente âgée de 23 ans recevant cet IEC pour une HTA. Hospitalisation pour douleurs abdominales intenses. A l'examen clinique, tension de la paroi abdominale. Au scanner, mise en évidence d'un épaissement diffus de la paroi des anses jéjunales avec oedème du mésentère. Bilan endoscopique sans particularité. Patiente traitée initialement par antibiothérapie. Ce n'est qu'ensuite qu'est évoquée la notion de la prise depuis quelques jours d'un IEC dont la prise sera alors arrêtée. Evolution ensuite favorable de la symptomatologie. Savoir évoquer le rôle d'un IEC dans une telle situation. La notion d'angioedème sous IEC concerne essentiellement des formes cutanéomuqueuses, mais la muqueuse digestive peut être également concernée, conséquence de

l'accumulation de bradykinine dont le métabolisme peut être réduit si les autres voies de dégradation de celle-ci sont insuffisantes (enzyme de conversion de l'angiotensine = kininase II). *Mir AS et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor induced small bowel angioedema. Digestive and Liver Disease. déc 2021;53(12):1661. DOI :10.1016/j.dld.2020.08.03*

NIVOLUMAB (Opdivo®)

Insuffisance pancréatique exocrine

Deux cas chez des patients (un homme de 60 ans et une femme de 61 ans) recevant cet inhibiteur des points de contrôle de l'immunité cellulaire (anti-PD1) pour le traitement d'un mélanome malin métastatique. Diarrhée, douleurs abdominales, apathie pour lesquels lors de l'hospitalisation est mis en évidence une élévation marquée de la lipasémie et dans un des 2 cas d'un diabète de type 1 auto-immun. *Sweep B et al. Nivolumab-Induced Exocrine Pancreatic Insufficiency. Case Rep Oncol. 12 nov 2021;14(3):1627-1631. DOI :10.1159/000519588*

NIVOLUMAB (Opdivo®)

Pemphigoïde bulleuse

Chez un patient âgé de 67 ans recevant depuis 2 ans cet anti-PD1 pour un cancer du rein métastatique. Une semaine après la dernière perfusion, apparition de

lésions cutanées prurigineuses avec de très nombreuses bulles érythémateuses au niveau du tronc et des membres dont un certain nombre hyperpigmentées et certaines coalescentes formant des croûtes. Aggravation ensuite de l'atteinte bulleuse avec des zones d'érosion et apparition d'oedèmes des membres inférieurs. Une biopsie est alors réalisée permettant de poser le diagnostic de pemphigoïde bulleuse. Arrêt alors des cures de nivolumab, corticothérapie et doxycycline. Possibilité de reprendre quelques mois plus tard le nivolumab sous corticoïdes. *Huynh LM et al. Development of bullous pemphigoid following radiation therapy combined with nivolumab for renal cell carcinoma. A case report of abscopal toxicities. Medicine. 10 déc 2021;100(49):1-4.*

OSIMERTINIB (Tagrisso®)

Hyponatrémie

Par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique chez un patient âgé de 75 ans recevant cet inhibiteur de protéine kinase ciblant l'EGFR pour un adénocarcinome pulmonaire. Après 14 jours de traitement, apparition de nausées et de céphalées. Scanner cérébral sans particularité. Le bilan biologique alors réalisé met en évidence une hyponatrémie sévère (112 mmol/L) avec kaliémie à 3,3 mmol/L, hypocréatinémie.

L'osmolalité urinaire était de 621 mosm/kg (contre 233 au niveau plasmatique). Le diagnostic d'hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'ADH était alors posé. Le traitement par osimertinib est interrompu et il est mis en place une supplémentation en sodium avec restriction hydrique. Evolution favorable de la symptomatologie et retour à une natrémie normale et qui le restera après l'arrêt de la supplémentation sodique et de la restriction hydrique. Relais du traitement par géfitinib (Iressa®), autre inhibiteur de protéine kinase visant l'EGFR sans réapparition d'hyponatrémie.

Takao T et al. Osimertinib-induced Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. Clinical Lung Cancer. sept 2021;22(5):e784-e785. DOI :10.1016/j.clcc.2021.03.003

OXALIPLATINE (Eloxatine®) **Ischémie digitale et nécrose**

Cas rapporté chez un patient âgé de 49 ans traité pour un carcinome vésicale par 7 cures de FOLFOX (acide folinique, 5 fluoro-uracile et oxaliplatine). Apparition de douleurs des doigts avec coloration noirâtre de ceux-ci sans trouble de circulation et sans anomalie neurologique associés. A l'examen, signes de nécrose au niveau de plusieurs doigts. Arrêt de la chimiothérapie et traitement par aspirine et rivaroxaban. Bilan vasculaire (dont doppler) ne mettant pas

en évidence d'anomalie. Plus tard, reprise d'une chimiothérapie par FOLFIRI (remplaçant FOLFOX) avec pour seule différence le remplacement de l'oxaliplatine par l'irinotécan. Après 2 cures, disparition progressive des douleurs digitales et aucune majoration des phénomènes ischémiques et nécrotiques. Effet indésirable déjà rapporté dans la littérature de mécanisme non défini (lésions endothéliales, microembolies ?).

Huang C et al. Digital ischaemia and necrosis from oxaliplatin. BMJ Case Rep. févr 2022;15(2):e247333. DOI :10.1136/bcr-2021-247333

PALIPERIDONE (Xéplion®)

Hyperprolactinémie, gynécomastie

Quatre cas rapportés dans une série de 50 patients suivis de façon prospective pendant 6 mois. Ces patients étaient traités par cet antipsychotique d'action prolongée, administré par voie intramusculaire. Il s'agissait de 3 femmes et 1 homme. L'ensemble des patients a présenté une hyperprolactinémie avec chez l'homme apparition d'une gynécomastie. Les patientes ont également présenté des troubles menstruels et des métrorragies associées à l'hyperprolactinémie.

Kelly DL et al. Analysis of prolactin and sexual side effects in patients with schizophrenia who switched from paliperidone palmitate

to aripiprazole lauroxil. Psychiatry Research. août 2021;302:114030. DOI :10.1016/j.psychres.2021.114030

PERINDOPRIL (Cover-syl®, ...)

Angioedème intestinal

Cas rapporté chez une patiente âgée de 69 ans traitée par cet IEC pour HTA, hospitalisée pour survenue brutale de douleurs abdominales associées à des vomissements. A l'examen, bas abdomen légèrement tendu. Mise en évidence au scanner d'un important épaississement circonférentiel au niveau de l'intestin grêle. Arrêt de l'IEC, mise à jeun avec réhydratation. Disparition complète de la symptomatologie dans les 24 h. Entéroscopie réalisée 48 h après la survenue de la symptomatologie, normale, de même pour le scanner. Observation documentant le caractère très rapide de la disparition de l'angioedème intestinal après l'arrêt de l'IEC (comme pour l'angioedème orofacial).

Nakano Y et al. Spontaneous Rapid Improvement of Small Intestinal Edema. Gastroenterology. avr 2022;162(4):e12-e13. DOI :10.1053/j.gastro.2021.08.009