

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>

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- Mise en garde sur les risques liés à l'utilisation détournée de la cyproheptadine (Périactine®)</i>	2
<i>B- Une erreur médicamenteuse à éviter : le décongestionnant nasal Balsolène® ne doit pas être pris par voie orale</i>	2
<i>C- Rappel du risque d'insuffisance rénale aiguë associé à l'administration d'immunoglobulines intraveineuses et des mesures de prévention vis-à-vis de ce risque</i>	2
<i>D- Risque d'atteintes hépatiques graves avec la cladribine 10 mg (Mavenclad®)</i>	3
<i>E- Troubles du rythme cardiaque sous donépézil (Aricept® ...)</i>	3
<i>F- Risque de thrombose (dont infarctus cérébral) après arrêt d'un traitement par anagrélide (Xagrid® ...)</i>	4
<i>G- Mise en garde par la FDA sur le risque de problèmes dentaires avec la buprénorphine sublinguale</i>	4
<i>H- Vaccins vivants et nourrissons exposés in utero ou lors de l'allaitement à l'inflximab</i>	4
II- RISQUE MAJORÉ D'HÉMORRAGIES INTRACRÂNIENNES EN CAS D'ASSOCIATIONS ANTIDÉPRESSEURS-AINS	5
III- SUIVI DES EFFETS INDÉSIRABLES POTENTIELLEMENT ASSOCIÉS A LA VACCINATION ANTI-COVID-19	5
IV- ANTIPSYCHOTIQUES ET RISQUE DE CANCER DU SEIN	7
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- Mise en garde sur les risques liés à l'utilisation détournée de la cyproheptadine (Périactine®)

La cyproheptadine est une phénothiazine anti-histaminique H1 à prescription facultative indiquée dans le traitement symptomatique de manifestations allergiques (rhinites, conjonctivite, dermatoses prurigineuses...). Une utilisation détournée en est faite (avec communication sur les réseaux sociaux) pour obtenir une prise de poids (effet orexigène à des fins esthétiques). Des effets indésirables peuvent résulter de cette utilisation : effets centraux (baisse de vigilance, somnolence), effets anticholinergiques (constipation, dysurie et rétention urinaire, mydriase, palpitations). Une information à ce sujet est adressée aux pharmaciens d'officine pour le rappel de l'indication approuvée pour ce médicament et les risques liés à son utilisation.

ANSM. Périactine 4 mg (cyproheptadine) : risques liés à l'utilisation non conforme orexigène à des fins esthétiques 20.01.2022.

B- Une erreur médicamenteuse à éviter : le décongestionnant nasal Balsolène® ne doit pas être pris par voie orale

Des utilisations du médicament à prescription facultative (et non remboursable) de Balsolène (huile essentielle d'eucalyptus et de niaouli, lévomenthol et benjoin du Laos) par voie orale (comme un sirop) et non par inhalation par fumigation, ont été signalées avec survenue d'effets indésirables de type irritations oropharyngées et gastralgies.

Le Balsolène est utilisé comme décongestionnant lors d'affections respiratoires banales (rhumes, rhinites, rhinopharyngites) et souvent utilisé en même temps qu'un sirop anti-tussif.

Il est de ce fait demandé par l'ANSM et les laboratoires Cooper de bien préciser aux patients, lors de la délivrance de ce médicament, son mode d'administration (inhalation des vapeurs obtenues en le versant dans de l'eau très chaude). La mention « ne pas avaler » sera par ailleurs rendue plus visible sur le conditionnement.

ANSM. Lettre aux professionnels de santé : BALSOLENE® Solution pour inhalation par fumigation : rappeler aux patients le mode d'administration par fumigation en raison du risque d'erreur médicamenteuse. Janvier 2022.

ANSM Informations aux pharmaciens d'officine. Décongestionnant nasal Balsolène : attention aux erreurs d'administration. 7 février 2022.

C- Rappel du risque d'insuffisance rénale aiguë associé à l'administration d'immunoglobulines intraveineuses et des mesures de prévention vis-à-vis de ce risque

Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) polyvalentes d'origine humaine sont de plus en plus utilisées dans le traitement de pathologies faisant intervenir un dysfonctionnement immunitaire. Leur toxicité rénale potentielle est évoquée depuis le début des années 1990. Le CRPV d'Amiens avait publié à ce sujet 2 articles en 1996 puis 1999, d'une part sur une série de 4 cas et d'autre part d'une analyse de la base nationale de pharmacovigilance (1, 2). A l'époque, le rôle d'un mécanisme « hyperoncotique » dont témoigne la vacuolisation des cellules tubulaires rénales, était considéré comme vraisemblable avec un risque nettement plus important pour les IgIV utilisées dans des solutions contenant du saccharose comme stabilisant, dont le pouvoir osmotique est supérieur à celui d'autres stabilisants glucidiques (maltose ou glucose).

En raison de signalements récents de cas d'insuffisance rénale aiguë associés à l'utilisation de Tégéline® qui contient 100 mg/ml de saccharose, l'ANSM rappelle les mesures qui doivent permettre de réduire le risque d'insuffisance rénale aiguë (3) :

- Rechercher l'existence de facteurs de risque (diabète, hypovolémie par exemple associée à un traitement diurétique, surpoids pouvant être à l'origine d'une dose excessive, HTA, prise concomitante de médicaments néphrotoxiques, âge > 65 ans). Chez ces patients, privilégier l'utilisation de spécialités ne contenant pas de saccharose.
- Dose minimale efficace en réduisant autant que possible le débit de perfusion si l'utilisation d'une autre IgIV (sans saccharose) n'est pas possible.

Chez tous les patients, il convient avant tout traitement de s'assurer de leur état d'hydratation (pour les hydrater si nécessaire), d'évaluer leur fonction rénale et de les informer de ce risque en leur demandant de signaler dès leur survenue tout signe pouvant évoquer une atteinte rénale (oligurie, hématurie). Il convient alors de rechercher l'apparition d'une protéinurie ou d'une dégradation

de la fonction rénale et d'interrompre le traitement par Tégéline® en cas d'insuffisance rénale (laquelle est réversible en quelques jours à 4 semaines).

La Sandoglobuline®, autre IgIV qui contenait du saccharose, n'est plus commercialisée depuis 2012.

(1) Decocq G, De Cagny B, Andrzejak M, Desablens B. Insuffisance rénale aiguë secondaire à l'administration d'immunoglobulines intraveineuses. Quatre observations et revue de la littérature. *Thérapie* 1996 ; 51 : 516-526.

(2) Gras V, Andrzejak M, Decocq G. Acute renal failure associated with intravenous immunoglobulins. *Pharmacoépidémiol Drug Saf* 1999 ; 8 : s73-s78.

(3) ANSM. Tégéline 50 mg/ml, immunoglobuline humaine normale (IV) poudre et solvant pour solution pour perfusion : information sur le risque d'insuffisance rénale. 28.01.2022.

D- Risque d'atteintes hépatiques graves avec la cladribine 10 mg (Mavenclad®)

La cladribine (Mavenclad®) comprimés à 10 mg a une indication thérapeutique dans les formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente. Ce médicament est un analogue nucléosidique de la désoxyadénosine qui agit au niveau des lymphocytes où il va interrompre la cascade immunitaire impliquée dans la SEP en provoquant l'apoptose des lymphocytes. Ses principaux effets sont liés à la lymphopénie et à la diminution des défenses immunitaires de l'organisme. Des cas d'atteintes hépatiques dont certaines sévères (avec plusieurs évolutions fatales) ont été rapportés. Ce risque a été évalué et il a été conclu que, le plus souvent, l'atteinte hépatique était associée à des symptômes cliniques légers. Cependant, dans quelques cas, l'élévation des transaminases était > 1000 UI/L, éventuellement avec ictère. Le délai de survenue est variable, le plus souvent dans les 8 semaines qui suivent le premier cycle de traitement.

Il est demandé au prescripteur (mise à jour du RCP en cours) de :

- Rechercher l'existence dans les antécédents du patient de troubles hépatiques ou de survenue d'atteintes hépatiques médicamenteuses.
- Vérifier le niveau de transaminases, phosphatases alcalines, bilirubinémie avant la mise en route du traitement en année 1 et 2 et pendant le traitement.
- Sensibiliser les patients à la nécessité de contacter leur médecin en cas d'apparition de symptômes dont bien entendu l'ictère.

ANSM. Lettre aux professionnels de santé. MAVENCLAD® 10 mg comprimés (cladribine) : risque d'atteintes hépatiques graves et nouvelles recommandations sur le contrôle de la fonction hépatique. 14 février 2022.

E- Troubles du rythme cardiaque sous donépézil (Aricept® ...)

Une lettre aux professionnels de santé fait état d'une mise à jour du résumé des caractéristiques du produit du donépézil (Aricept®, ...) avec l'ajout de mises en garde concernant non seulement des troubles de la conduction auriculo ventriculaire qui s'expliquent par le mécanisme d'action de ce médicament (inhibition de la cholinestérase renforçant l'activité parasympathique), mais également un risque d'allongement de l'intervalle QTc et de torsades de pointes. Cet ajout fait suite à des signalements de pharmacovigilance.

Des précautions s'imposent plus particulièrement en cas :

- d'antécédents familiaux de torsades de pointes
- d'allongement de l'intervalle QTc
- de traitements associés connus pour allonger la QTc
- de pathologie cardiaque préexistante (dont insuffisance cardiaque non compensée, infarctus récent du myocarde, bradyarythmies, d'hypokaliémie et/ou d'hypomagnésémie.

Une surveillance ECG est recommandée dans toutes ces situations.

Il est à noter que les cas d'allongement du QTc et des torsades ont fait l'objet de quelques (rares) publications. Une évaluation des cas publiés (Malone et al, QT interval-prolongation and torsades de pointes with donepezil, rivastigmine and galantamine *Ther Adv Drug Saf* 2020). Dans cette revue de la littérature, sont rapportés 10 cas d'allongement du QT (dont 5 avec torsades de pointes), 2 d'allongement du QT avec la galantamine (Réminyl®, ...) et 1 avec la rivastigmine (Exélon®, ...), autres inhibiteurs de cholinestérase indiqués dans la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères. Pour ces deux derniers anticholinestérasiques, il n'a pas été publié de cas de torsade de pointes.

ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Spécialités à base de donépézil (Aricept® et génériques). Mise à jour de l'information produit concernant les troubles de conduction cardiaque, incluant l'allongement de l'intervalle QTc et les torsades de points. 3 mars 2022.

F- Risque de thrombose (dont infarctus cérébral) après arrêt d'un traitement par anagrélide (Xagrid® ...)

L'anagrélide est un inhibiteur de l'AMP cyclique phosphodiesterase III (qui agit en retardant la maturation des mégacaryocytes). Ce médicament est indiqué dans le traitement des thrombocytémies essentielles en deuxième intention. 15 événements thrombotiques y compris des infarctus cérébraux ont été rapportés après arrêt récent du traitement (associés à une élévation du taux de plaquettes, laquelle survient dans les 4 jours de l'arrêt du traitement pour revenir ensuite aux valeurs de base).

Le RCP de l'anagrélide va inclure la nécessité d'éviter un arrêt brutal du traitement. Si celui-ci est arrêté, il faudra surveiller étroitement la numération plaquettaire et indiquer aux patients les symptômes évocateurs de complications thrombotiques justifiant une consultation immédiate.

ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Anagrélide (Xagrid® et génériques) : risque de thrombose incluant un infarctus cérébral en cas d'arrêt brutal du traitement. 22 février 2022.

G- Mise en garde par la FDA sur le risque de problèmes dentaires avec la buprénorphine sublinguale

Le chlorhydrate de buprénorphine (agoniste-antagoniste morphinique) en comprimés sublinguaux est essentiellement indiquée pour le sevrage aux opiacés seul ou en association à la naloxone (Subutex®, Suboxone®, ...) ou comme analgésique pour certaines douleurs intenses post-opératoires, néoplasiques (Temgésic®,...).

La FDA a diffusé une information sur le risque de problèmes dentaires pouvant résulter de l'utilisation des médicaments contenant de la buprénorphine à dissoudre sous la langue (caries dentaires, infections buccales, fractures voire pertes de dents pouvant survenir même en l'absence d'antécédent de problèmes dentaires) tout en indiquant que ces risques étaient limités par rapport aux bénéfices attendus de ces médicaments.

La pharmacovigilance américaine (FAERS) a en effet enregistré 305 cas de tels problèmes dentaires lors de la prise de comprimés sub-linguaux à base de buprénorphine, dont 131 classés graves.

Il est recommandé par la FDA de se renseigner avant la prescription de buprénorphine sur d'éventuels antécédents bucco-dentaires et de prendre des précautions telles que le rinçage des dents et des gencives après dissolution complète obtenue en 5 à 10 minutes du médicament.

US Food & Drug Administration (FDA), FDA warns about dental problems with buprenorphine medicines dissolved in the mouth to treat opioid use disorder and pain. Internet Document : 18 Jan 2022. Available from : URL :

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-dental-problems-buprenorphine-medicines-dissolved-mouth-treat-opioid-use-disorder>

H- Vaccins vivants et nourrissons exposés in utero ou lors de l'allaitement à l'infliximab

L'infliximab (Remicade®, Flixabi®, Inflectra®, Remsima® et Zessly®) est un anti-TNF α ayant des indications dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, le psoriasis en plaques, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. A noter un risque potentiel d'infection clinique après vaccins vivants.

Une lettre aux professionnels de santé vient d'être diffusée par l'ANSM à propos du risque d'infections disséminées sévères chez les nourrissons ayant été exposés in utero, des cas ayant été rapportés avec le BCG. Par ailleurs, le passage transplacentaire de la molécule a été démontrée avec des taux pouvant être détectables jusqu'à 12 mois après la naissance et pouvant être responsables de réponses immunitaires anormales.

Pour ces raisons, les vaccins vivants ne doivent pas être administrés aux nourrissons dont la mère a été traitée par infliximab pendant sa grossesse. Il est précisé cependant qu'en cas de bénéfice réel attendu pour le nourrisson, une telle vaccination peut être envisagée après avoir vérifié que les taux sériques d'infliximab sont indétectables chez le nourrisson ou si l'administration de l'anti-TNF α a été limitée au 1^{er} trimestre de la grossesse.

L'administration de vaccins vivants chez des nourrissons allaités lorsque la mère est traitée par infliximab n'est pas recommandée (passage dans le lait démontré) même si l'anti-TNF α est largement dégradé dans le tube digestif. La vérification de taux indétectables chez le nourrisson peut cependant être proposée.

ANSM. Infliximab : différer l'utilisation des vaccins vivants chez les nourrissons exposés in utero ou pendant l'allaitement. Lettre aux professionnels de santé.

II- RISQUE MAJORÉ D'HÉMORRAGIES INTRACRÂNIENNES EN CAS D'ASSOCIATIONS ANTIDÉPRESSEURS-AINS

Il a été clairement mis en évidence une augmentation du risque d'hémorragie digestive en cas d'association antidépresseur-AINS. Les données concernant un risque majoré d'hémorragie intracrânienne étaient jusque maintenant limitées à une évaluation réalisée en Corée sur la base de données de l'assurance-maladie de ce pays qui rapportait un risque majoré de 60 % lorsque l'antidépresseur était introduit chez un patient déjà sous AINS (cf VigipharmAmiens de janvier 2017).

La présente étude s'est basée sur la base de données de l'assurance maladie de Taïwan (qui porte sur 99 % des 23 millions de personnes résidant dans ce pays). Il est retrouvé dans cette étude une majoration de 50 % du risque de survenue d'une hémorragie intracrânienne 1 à 30 jours après introduction d'un traitement AINS chez des patients préalablement traités par antidépresseurs. Ce risque est retrouvé significatif chez les patients sous AINS classiques (inhibant à la fois les cyclooxygénases 1 et 2) mais n'a pas été retrouvé avec les inhibiteurs sélectifs de COX2 (coxibs).

Ce résultat est à considérer avec prudence étant donné le faible nombre de patients sous coxibs dans cette étude. Cette différence est cependant attendue du fait que ces AINS sélectifs de COX2 n'ont pas d'effet sur la COX1 (responsable d'une inhibition de synthèse du thromboxane par les plaquettes à l'origine du risque hémorragique des AINS).

L'analyse par type d'antidépresseurs montre que toutes les classes de ces médicaments sont concernées par ce risque, en particulier sans différence entre antidépresseurs inhibiteurs sélectifs ou non de la recapture de sérotonine.

Au total, éviter lorsque cela est possible la prise d'AINS chez les patients sous traitement antidépresseurs (préférer les coxibs ? en connaissant leur risque de favoriser la survenue d'infarctus du myocarde et d'AVC ischémique).

Hou PC et coll. Risk of intracranial hemorrhage with concomitant use of antidepressant and non steroidal anti-inflammatory drugs : a nested case-control study. Ann Pharmacotherapy 2021 ; 55 : 941-8.

III- SUIVI DES EFFETS INDÉSIRABLES POTENTIELLEMENT ASSOCIÉS A LA VACCINATION ANTI-COVID-19

Un signal concernant d'éventuels **troubles menstruels** associés aux vaccins anti-covid-19 a été envisagé mais est actuellement non établi. Celui-ci a été soulevé par la pharmacovigilance néerlandaise (1). Celle-ci a enregistré 17 735 cas de troubles menstruels sous la forme d'aménorrhée, dysménorrhée avec règles abondantes, oligoménorrhée mais également sous la forme de saignements post-ménopausiques. Le PRAC (Commission Européenne de Pharmacovigilance) a mis en route une évaluation de cet éventuel risque dont la relation éventuelle avec la vaccination anti-Covid-19 reste à établir, ceci d'autant plus que les troubles menstruels sont très fréquents et peuvent survenir dans un grand nombre de situations ou pathologies ainsi qu'en cas de stress ou de fatigue. Les notifications de troubles menstruels rapportés aux CRPV français font actuellement toujours l'objet d'une surveillance attentive.

Quelques données récentes concernant **la vaccination des femmes enceintes**.

D'après une évaluation du groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE (CNAM et ANSM), au 6 janvier 2022 près de 30 % des femmes enceintes n'avaient reçu aucune dose de vaccin anti-covid-19 et 39,4 % n'avaient pas reçu 2 doses (2). La vaccination est cependant hautement recommandée en cas de grossesse dans la mesure où cette dernière constitue et/ou met à un risque de forme sévère de Covid-19. Les données sont pourtant rassurantes quant à la sécurité des vaccins comme l'a confirmé récemment l'Agence Européenne du Médicament (EMA) (3) à partir d'une évaluation ayant porté sur 65 000 grossesses associées à une administration du vaccin à ARN messager (vaccins Comirnaty® ou Spikevax®) quelque soit le moment d'administration du vaccin par rapport au déroulement de la grossesse. Il n'a pas été retrouvé de majoration du risque de complications que ce soit d'avortements spontanés, de naissances prématurés, d'anomalies fœtales ou néonatales. Seuls ont été observés (comme en dehors de la grossesse), des cas de douleurs au point d'injection, des cépha-

lées, des sensations de fatigue et des douleurs musculaires passagères.

Tout récemment, une étude a été réalisée en Israël portant de façon exhaustive sur l'ensemble des naissances dans ce pays entre mars et septembre 2021, d'enfants exposés *in utero* à un vaccin anti-Covid-19 à ARN messager (4). Pendant cette période, 24 288 nouveau-nés ont été inclus pour l'étude dont 16 697 exposés *in utero* (dont 2 134 lors du 1^{er} trimestre, 9 364 du 2^{ème} et 5 199 du 3^{ème}). Aucune différence n'était retrouvée quel que soit le moment de la vaccination entre les mères vaccinées et celles n'ayant pas reçu de vaccin pendant la grossesse que se soit le risque de prématurité, de faible poids de naissance, de nécessité d'hospitalisation néo-natale ou ultérieure, ainsi que d'anomalie congénitale ou de pathologie du nourrisson sur un suivi moyen de 134 jours.

Le risque **d'événements cardiovasculaires graves** sous vaccin anti-Covid-19 apparaît complètement éliminé au moins pour les vaccins à ARN messager. C'est la conclusion d'une nouvelle étude de pharmaco-épidémiologie menée par le groupement EPI-PHARE après une précédente étude menée par le même groupement chez les patients âgés de plus de 75 ans avec le vaccin Comirnaty® (5). Cette étude basée comme la précédente sur les données du SNDS (Système National des Données de Santé) portait sur l'ensemble des adultes (18-74 ans) vaccinés ou non, hospitalisés entre la mise à disposition des premiers vaccins (27/12/2020) et le 20/07/2021 pour un infarctus aigu du myocarde (38 054), un AVC (10 040) ou une embolie pulmonaire (18 232). Cette étude montre l'absence d'un risque accru de ces événements cardiovasculaires dans les 3 semaines suivant la 1^{ère} ou la 2^{ème} dose(s) des vaccins à ARN messager (Comirnaty® et Spikevax®) ce risque étant discrètement majoré lors de la 2^{ème} semaine de Vaxzévria®, de même que celui d'infarctus du myocarde lors des premières semaines après une dose de vaccin Janssen.

Ces résultats rejoignent ceux d'autres études internationales et doivent être confrontés au risque majeur de complications cardiovasculaires lors de la maladie Covid-19.

Il apparaît possible de **compléter le schéma vaccinal après une réaction de type allergique** après une première dose d'un vaccin à ARN messager (Comirnaty®, Spikevax®). Cette conclusion d'une méta-analyse publiée récemment dans le JAMA Internal Medicine (6) va à l'encontre des recommandations formulées jusque là. Cette méta-analyse de 22 études porte sur 1 366 patients ayant présenté une réaction allergique immédiate dans les suites d'une vaccination à ARN messager (avec, dans 78 cas, réaction de type anaphylactique ayant justifié

une injection d'adrénaline). Les revaccinations ont été réalisées sous le contrôle d'un allergologue et ont utilisé le même vaccin que lors de la 1^{ère} injection. Dans 99,84 % des cas (1 360/1 366) les réadministrations ont globalement été bien tolérées, avec dans 232 cas (13,65 %) seulement des symptômes légers, non graves. Les cas de réactions graves immédiates ont eu une évolution rapidement favorable (avec dans 5 des 6 cas, une injection d'adrénaline). D'après ces résultats, une réinjection du même vaccin semble possible après un épisode initial allergique, à la condition que celle-ci soit réalisée en milieu médical avec possibilité de prise en charge d'une réaction allergique immédiate grave.

Quoiqu'il en soit, un bilan allergologique doit être réalisé avant toute injection.

La **surveillance des effets indésirables des 4 vaccins disponibles** se poursuit pour le suivi en temps réel de la sécurité des vaccins par le biais de l'analyse des effets indésirables notifiés aux CRPV. Un **comité de suivi** par l'ANSM et les CRPV en charge de la surveillance d'un des vaccins (dont Amiens et Rouen pour Vaxzévria®) se réunit toutes les 2 semaines et un rapport de suivi des cas peut être consulté sur le site de l'ANSM sous l'intitulé « Point de situation de la surveillance des vaccins contre la Covid-19 ». Au cours des 2 derniers mois, il n'y a pas eu de nouveau signal confirmé par rapport à ceux connus depuis le début de la vaccination. A noter cependant quelques signaux potentiels comme celui des (très rares) cas de pseudopolyarthrite rhizomélitique d'évolution rapidement favorable sous corticoïdes, sous vaccins à adénovirus (Vaxzévria® et vaccin Janssen) et plus particulièrement pour Vaxzévria® (même si ce vaccin n'est maintenant plus disponible en France), les maladies de Still, les sarcoïdoses, les infarctus du myocarde et les troubles thrombotiques veineux (8).

Depuis le début du suivi de pharmacovigilance, on peut citer parmi les effets indésirables ajoutés au niveau du RCP par l'Agence Européenne du Médicament, avec les vaccins à vecteur viral (Vaxzevria et vaccin Janssen), les syndromes pseudo-grippaux, les syndromes thrombotiques associés à une thrombopénie, les thromboses immunitaires, les syndromes de fuite capillaire, les syndromes de Guillain-Barré et les myélites transverses

Pour les vaccins à ARNm, les ajouts concernent l'hypertension artérielle, les myocardites et les péricardites et plus particulièrement pour le vaccin Spikevax/Moderna, les réactions retardées locales.

En ce qui concerne les syndromes inflammatoires multisystémiques pédiatriques (qui peuvent être désignés par les initiales de sa dénomination en anglais PIMS), ils peuvent toucher les enfants et les très jeunes adultes et éventuellement nécessiter

une prise en charge en unité de réanimation. Ils se manifestent par de la fièvre, une altération marquée de l'état général, des troubles digestifs comme des douleurs abdominales, des diarrhées, des nausées, des vomissements, plus rarement par un état de choc, des troubles respiratoires, cutanés.... Ce syndrome survient 4 à 5 semaines après la Covid-19 et peut aussi être observé (très exceptionnellement) après vaccination anti-Covid comme un cas signalé au Danemark d'un patient de 17 ans après vaccination par Comirnaty (ensuite complètement rétabli) (9). Il y a, en France, sur l'ensemble du suivi des vaccins Covid ARNm, à la date du 10/02/2022, 12 cas rapportés (10 Comirnaty et 2 Spikevax).

(1) LAREB. Menstrual disorders may be a side effect of corona vaccines. Internet Document : 22 Dec 2021. Available from : [URL:https://www.lareb.nl/news/menstruatiestoon-issen-mogelijk-een-bijwerking-van-coronavaccins](https://www.lareb.nl/news/menstruatiestoon-issen-mogelijk-een-bijwerking-van-coronavaccins).

(2) ANSM. Sous-vaccination des femmes enceintes contre le Covid-19 : les autorités sanitaires renforcent la sensibilité de ce public et des professionnels de santé. Sur le site de l'ANSM. 17/02/2022.

(3) EMA (European Medicines Agency) COVID-19 : latest safety data provide reassurance about use of mRNA vaccines during pregnancy. Internet Document : 18 Jan 2022. Available from : URL :<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-latest-safety-data-provide-reassurance-about-use-mrna-vaccines-during-pregnancy>

(4) Goldshtein I. et al. Association of BNT162b2 COVID-19 Vaccination During Pregnancy With Neonatal and Early Infant Outcomes. JAMA Pediatrics : 16 Feb 2022. Available from : [URL:http://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.001](http://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.001).

(5) ANSM. Les vaccins à ARN messenger contre la COVID-19 n'augmentent pas le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou d'embolie pulmonaire chez les adultes de moins de 75 ans. 18/01/2022.

(6) Chu DK, Abrams EM, Golden DBK et al. Risk of Second Allergic Reaction to SARS-CoV-2 Vaccines – A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med, 21 février 2022. Doi:10.1001/jamainternmed.2021.8515.

(7) ANSM – Points de situation sur la surveillance des vaccins.

(8) Rapports 17 Vaxzévria.

(9) ANSM Retour d'information sur le PRAC de septembre 2021. Vaccins contre la COVID-19 : revue des cas syndrome inflammatoire multisystémique 27/09/2021.

Rapport n°20 vaccin Comirnaty/Pfizer et rapport n°17 spikevax/Moderna: période du 12 novembre 2021 au 10 février 2022

IV- ANTIPSYCHOTIQUES ET RISQUE DE CANCER DU SEIN

La question d'un risque accru de cancer du sein chez les femmes traitées par antipsychotiques a fait l'objet de données contradictoires liées en particulier au fait qu'il existe un risque accru de survenue de tels cancers chez les femmes schizophrènes par rapport à celles de la population générale. Une étude pharmaco-épidémiologique menée sur les données hospitalières enregistrées en Finlande conclut à l'existence d'un risque de cancer du sein sous antipsychotiques, limité à ceux d'entre eux pouvant être à l'origine d'une élévation des taux de prolactine (1). Cette étude a été menée sur 30 785 femmes chez qui un diagnostic de schizophrénie a été porté entre 1972 et 2014 et parmi celles-ci un diagnostic de cancer du sein a été porté ensuite pour 1 069 d'entre elles. Une étude cas-contrôle a été menée, les contrôles étant des patientes de la

population de femmes schizophrènes chez qui n'avait pas été posé de diagnostic de cancer du sein. Il n'a pas été retrouvé de différence en termes d'exposition de 1 à 4 ans ou au-delà de 5 ans d'exposition à des antipsychotiques n'augmentant pas la prolactine (dont clozapine, Leponex®, quétiapine, Xeroquel LP®, aripiprazole, Abilify®). Pour les autres antipsychotiques qui augmentent les taux de prolactine, pas d'augmentation du risque de cancer du sein pour une exposition de 1 à 4 ans, par contre, augmentation de 56 % après 5 ans de traitement (OR ajusté à 1,56, IC 95 %) portant davantage sur les adénocarcinomes lobulaires que canaux.

Très récemment (2), une nouvelle étude évaluant la même problématique a été réalisée sur des bases de données d'assurance maladie US concernant

540 737 patientes dont 58 % étaient traitées par antipsychotiques avec un suivi moyen de 4 ans. Sur cette population, étaient identifiés 914 cas de cancer du sein invasif. Les autres patientes prises en compte comme contrôles étaient sous anticonvulsivants ou sous lithium. L'exposition aux antipsychotiques était associée à une augmentation significative des cancers du sein, celle-ci étant d'autant plus grande que l'antipsychotique était dit de catégorie 1 (neuroleptiques de 1^{ère} génération, risque augmenté de 62 %), catégorie 2 (type olanzapine, + 54 %). Il n'était par contre pas retrouvé pour les antipsychotiques à faible pouvoir d'augmenter la prolactine (catégorie 3 incluant quétiapine, aripiprazole, clozapine).

Le risque de cancer du sein sous antipsychotique est lié au blocage des récepteurs D₂ au niveau de l'hypophyse à l'origine d'une augmentation de la libération de prolactine. L'intensité et la durée du blocage apparaissent beaucoup plus importantes par les antipsychotiques de 1^{ère} génération que pour ceux dits de catégorie 3 comme la clozapine, la quétiapine, l'aripiprazole. A prendre en considération pour les patientes qui vont nécessiter un traitement prolongé par ce type de médicament.

- (1) Taipale H et al. Antipsychotic use and risk of breast cancer in women with schizophrenia : a nationwide nested case-control study in Finland. *Lancet Psychiatry* 2021 oct ; 10 : 883-91.
- (2) Rahman T et al. Risk of breast cancer with prolactin elevating antipsychotic drugs : an observational study of US women (ages 18 - 64 years). *J Clin Psychopharmacol* 2022 jan-feb 42 (1) : 7-16.

REFLETS DE LA LITTERATURE

AGOMELATINE (Valdoxan®)

Hépatite aiguë

Cas chez un patient âgé de 75 ans recevant ce traitement pour des troubles dépressifs récidivants pour lesquels différents médicaments antidépresseurs avaient successivement été administrés depuis de nombreuses années. Après 2 mois et demi de traitement par agomélatine, élévation brutale des enzymes hépatiques (alors que tous les bilans antérieurs étaient normaux). Effet indésirable reconnu mais dans le cas présent, mise en évidence d'une modification génétique à l'origine d'une majoration marquée du métabolisme CYP1A2 (génotype rs762551) majorant ce risque d'hépatotoxicité.

Wang S et al. CYP1A2 polymorphism may contribute to agomelatine-induced acute liver injury: Case report and review of the literature. Medicine. 12 nov 2021;100(45):e27736. DOI:10.1097/MD.00000000000027736

ARIPIPRAZOLE (Abilify®)

Hoquet persistant

Série de 3 cas de patients âgés de 20, 22 et 41 ans traités pour

trouble bipolaire qui ont développé un hoquet persistant respectivement 8 h après la 1ère dose, 7 jours (mais lendemain d'une majoration de dose de 5 à 7,5 mg) et 8 h après une 2ème prise. Evolution favorable après prise de gabapentine. Pas de reprise d'aripirazole et de réapparition de hoquet dans les 3 cas.

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

CEFEPIME (Axévim®, ...)

Troubles dépressifs

Cas rapporté chez une patiente âgée en insuffisance rénale terminale traitée par hémodialyse. Au 10ème jour d'un traitement par 1 g/j de céfépime pour problèmes infectieux au niveau du cathéter de dialyse, apparition de troubles anxio-dépressifs avec idées suicidaires. Arrêt du traitement remplacé par une antibiothérapie par fluoroquinolones permettant la disparition totale des troubles anxio-dépressifs.

Lo Y-F et al. Cefepime-Induced Depressive Disorder in a Patient With End-Stage Renal Disease. American Journal of Therapeutics. janv 2022;29(1):e111-e113. DOI:10.1097/MJT.00000000

00001229

CEFTRIAXONE

(Rocéphine®, ...)

Lithiase rénale

Cas rapportés chez 5 enfants (4 garçons, 1 fille, 6 mois - 13 ans) traités par ceftriaxone depuis 3 à 7 jours. Lithiase s'étant révélée par des coliques néphrétiques avec anurie et/ou insuffisance rénale aiguë. Le bilan alors réalisé mettait en évidence dans 3 cas, une lithiase rénale bilatérale, dans 2, unilatérale ; l'imagerie mettant en évidence des calculs/boue flottants dans tous les cas. Retrait des calculs après mise en place de stents. Réapparition d'une fonction rénale normale confirmée dans tous les cas dans le cadre d'un suivi sur un an.

Du Y et al. Structure and elemental composition of Ceftriaxone induced pediatric nephrolithiasis. Urolithiasis. août 2021;49(4):309-320. DOI:10.1007/s00240-020-01231-5

2021;49(4):309-320.

DOI:10.1007/s00240-020-01231-5

CEFTRIAXONE (Rocéphine®, ...)

Encéphalopathie

Cas rapporté chez une patiente âgée de 78 ans, hémodialysée chronique traitée depuis 3 jours par cef-

triaxone i.v. 1 g/j lorsque sont apparus des signes de somnolence. Le lendemain, la pathologie infectieuse étant considérée contrôlée, le traitement par ceftriaxone est interrompu. Il est alors constaté des troubles importants de conscience. Imagerie cérébrale alors réalisée, normale. A l'EEG, ondes lentes généralisées. Le LCR ne montrait aucune anomalie hormis des concentrations de 10,2 µg/ml de ceftriaxone. Au niveau plasmatique, taux de 63 µg/ml (2 jours après l'arrêt du traitement). Evolution favorable de la symptomatologie en quelques jours. A noter qu'il est indiqué dans le RCP qu'il n'est pas nécessaire de réduire la dose de ceftriaxone en cas d'insuffisance rénale à condition que la fonction hépatique ne soit pas altérée. Il est seulement précisé que la dose ne doit pas dépasser 2 g/j en cas d'insuffisance rénale préterminale.

Nishioka H et al. Ceftriaxone-associated encephalopathy in a patient with high levels of ceftriaxone in blood and cerebrospinal fluid. International Journal of Infectious Diseases. mars 2022;116:223-225. DOI:10.1016/j.ijid.2022.01.023

CETUXIMAB (Erbix®) Réactions anaphylactiques

23 cas rapportés au total, dans le cadre d'un suivi prospectif pendant 8 ans en Corée chez des patients qui ont reçu cet anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'Epidermal Growth Factor (EGF) avec dans l'un des centres, 4 cas pour 369 patients, soit 1 %. La plupart (93,3 %) des réactions anaphylactiques sont survenues dans les suites de la 1ère injection (1 - 20 min) malgré la prise préalable, dans de nombreux cas, d'anti-allergiques. Parmi les réactions, état de choc, dyspnée, troubles digestifs... Dans tous les cas, mise en évidence d'IgE dirigés contre le cétuximab (et de façon croisée contre l'alpha 1-3 galactose ce qui suggère l'immunisation par celui-ci avant la première injection de cétuximab). Les auteurs recommandent la recherche d'une telle immunisation avant l'introduction d'un traitement par cétuximab. *Park KH et al. Nationwide pharmacovigilance data for cetuximab-induced anaphylaxis and predictive model validation using prospective specific IgE detection. World Allergy Organization Journal. juill 2021;14(7):100553. DOI:10.1016/j.waojou.2021.100553*

COTRIMOXAZOLE (Bactrim®, ...)

Erythème pigmenté fixe avec atteinte muqueuse
Cas chez une patiente âgée

de 43 ans qui a présenté des lésions hyperpigmentées du visage avec sensations de brûlures au niveau de la bouche, lésions apparues 6 h après la prise en automédication de cotrimoxazole pour une infection urinaire (épisode similaire 2 mois plus tôt de même localisation 2 jours après la prise du même traitement). A l'examen, lésions maculeuses hyperpigmentées au niveau du visage et en rétro-auriculaire avec atteinte des muqueuses nasale et buccale. Régression rapide après l'arrêt du traitement. *Daflaoui H et al. Un erythème pigmenté fixe du visage avec atteinte intra-orale induite par le sulfaméthoxazole-triméthoprimine. Rev Fr Allergologie. online 23/12/21.*

EXENATIDE (Byetta®) Néphrite interstitielle aiguë

Cas chez une patiente âgée de 31 ans recevant cet analogue GLP-1 pour le traitement d'un diabète de type 2 depuis 6 semaines (en association une insulinothérapie). Survenue de fatigue marquée. Le bilan met alors en évidence une dégradation de la fonction rénale. L'examen des urines retrouve une hématurie et une protéinurie. Aspect d'hydronephrose à l'échographie rénale. Né-

cessité de recours à l'hémodialyse. Une biopsie rénale est réalisée retrouvant une atteinte tubulo-interstitielle avec infiltration éosinophilique. Le traitement par éxénatide est alors interrompue et une corticothérapie est démarrée. Deux mois plus tard, récupération d'une fonction rénale satisfaisante avec amélioration symptomatique. Très rares cas dans la littérature. *Doraiswamy M et al. Successful corticosteroid therapy for exenatide-induced acute interstitial nephritis. Clinical Nephrology. 96(6):357-359.*

INFLIXIMAB (Remicade®, Inflectra®, ...)

Insuffisance cardiaque

Cas chez un patient âgé de 50 ans traité par infliximab depuis 6 mois pour une maladie de Crohn. 30 jours après la majoration de la dose d'infliximab (passée de 5 à 10 mg/kg), apparition d'une dyspnée avec orthopnée, tachycardie, distension des veines jugulaires et oedème des membres inférieurs. Confirmation à l'échocardiographie d'une insuffisance cardiaque avec atteinte bi-ventriculaire et fraction d'éjection à 36 %. Arrêt de ce traitement anti-TNF alpha. Evolution favorable après cet arrêt mais réapparition des symptômes liés à la maladie de Crohn.

Grillo TG et al. Heart failure as an adverse effect of infliximab for Crohn's disease: A case

report and review of the literature. WJCC. 26 nov 2021;9(33):10382-10391. DOI:10.12998/wjcc.v9.i33.10382

PEMBROLIZUMAB

(Keytruda®)

Insuffisance surrénalienne

Série de 5 cas issus du suivi de 49 patients japonais traités par cet anti-PD1 pour un cancer du poumon non à petites cellules (3 hommes et 2 femmes, âge moyen 66 ans, délai moyen de survenue de 120 jours). Dans 2 cas, association à une hypothyroïdie et dans un cas, à une éruption cutanée. Pas de symptomatologie spécifique, anorexie, diarrhée, sensations de malaise. Evolution favorable sous traitement corticoïde permettant chez 2 patients une reprise du traitement.

Sonehara K et al. Pembrolizumab-Induced Adrenal Insufficiency in Patients with Untreated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Case Series. Case Rep Oncol. 5 nov 2021;14(3):1561-1566.

DOI:10.1159/000519597