

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- Etifoxine (Stresam® et génériques) : nouvelles contre-indications et mises en garde du fait du risque d'effets indésirables cutanés et hépatiques</i>	<i>2</i>
<i>B- Rappel des règles de bon usage de la colchicine (Colchicine Opocalcium 1 mg®, Colchimax®) pour minimiser le risque d'intoxication</i>	<i>2</i>
<i>C- Topiramate (Epitomax®, génériques) lors de la grossesse. Risque non seulement malformatif mais aussi de troubles neuro-développementaux chez l'enfant exposé in utero</i>	<i>3</i>
<i>D- Valproate (et dérivés) et grossesse : de nouvelles informations et brochure d'information pour les filles et femmes en âge de procréer</i>	<i>3</i>
<i>E- Méthotrexate par voie orale : nouveaux documents pour réduire le risque de surdosage</i>	<i>3</i>
<i>F- Risque de troubles visuels graves avec le crizotinib (Xalkori®)</i>	<i>4</i>
<i>G- Acide obéticholique (Ocaliva®) : nouvelle contre-indication, cirrhose hépatique décompensée actuelle ou dans les antécédents</i>	<i>4</i>
II- RISQUES POUR LE PATIENT LIÉS AUX RUPTURES DE STOCKS DE MÉDICAMENTS. PREMIÈRES DONNÉES AVEC L'ÉTUDE CIRUPT	4
III- MONTELUKAST (Singulair®, ...) ET RISQUE DE SURVENUE DE CAUCHEMARS	5
IV- LES CAS D'ABUS EN GABAPENTINOÏDES (ESSENTIELLEMENT PRÉGABALINE) EN AUGMENTATION EN FRANCE	6
V- SUITES DU SUIVI DES EFFETS INDÉSIRABLES POTENTIELLEMENT ASSOCIÉS À LA VACCINATION ANTI-COVID 19	6
VI- QUELS SONT LES ANTI-PSYCHOTIQUES DONT LA PRISE AU COURS DE LA GROSSESSE EXPOSE A UN RISQUE DE DIABÈTE GESTATIONNEL ?	8
VII - 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- Etifoxine (Stresam® et génériques) : nouvelles contre-indications et mises en garde du fait du risque d'effets indésirables cutanés et hépatiques

L'étifoxine, composé anxiolytique qui stimule l'activité GABA-ergique, et qui est indiqué dans les manifestations psycho-somatiques de l'anxiété, fait l'objet à la suite d'une réévaluation du rapport bénéfice-risque par l'Agence Européenne du Médicament (EMA), d'une **contre-indication en cas de réactions cutanées graves ou de troubles hépatiques** lors d'une prise antérieure de ce médicament. Celui-ci, de liste I, avait fait l'objet d'une évaluation en juin 2020 par la Haute Autorité de Santé qui, du fait de **l'absence d'efficacité démontrée** dans l'étude AMETIS et du **risque d'effets indésirables rares mais pouvant être graves**, avait conclu à un service médical rendu insuffisant.

Une lettre aux professionnels de santé en mai 2022 indique que l'étifoxine est désormais contre-indiquée en France en cas de survenue, lors d'un traitement antérieur par ce médicament, de réactions cutanées graves de type de DRESS syndrome, de syndrome de Stevens-Johnson, de dermatite exfoliatrice généralisée ou de formes graves d'hépatite ou de cytolysse hépatique.

Les professionnels de santé doivent **informer les patients de ces risques** et de la **nécessité de l'arrêt du médicament et d'une consultation médicale en cas de réactions cutanées ou allergiques, de symptômes devant faire évoquer une atteinte hépatique** (ictère, vomissements, fatigue, douleurs abdominales).

Il est par ailleurs fait état de rares cas de **colites lymphocytaires** (nécessitant l'arrêt immédiat du traitement en cas de diarrhée aqueuse).

ANSM. Réactions cutanées graves et cytolysse hépatique avec étifoxine (Stresam® et génériques) : nouvelles contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi. Lettre aux professionnels de santé. Le 07/06/2022.

B- Rappel des règles de bon usage de la colchicine (Colchicine Opocalcium 1 mg®, Colchimax®) pour minimiser le risque d'intoxication

La colchicine dont la principale indication est la crise aiguë de goutte (autres indications : prophylaxie lors de l'instauration d'un traitement hypouricémiant chez le goutteux chronique, les autres accès aigus microcristallins (chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite), maladie périodique, maladie de Behçet, péricardite aiguë idiopathique), a une marge thérapeutique étroite et peut être à l'origine d'intoxications graves (avec défaillance multiviscérale) en cas de posologie inadaptée ou d'élévation des concentrations circulantes par interaction médicamenteuse. L'ANSM rappelle les règles de bon usage visant à éviter ces intoxications :

- **respecter le schéma posologique** recommandé dans l'AMM de ces spécialités,
- **diminuer la posologie chez le sujet âgé** en particulier après 75 ans, **l'insuffisant hépatique, l'insuffisant rénal** ou les sujets à risque d'insuffisance rénale (par déshydratation, prise de médicaments potentiellement néphrotoxiques) et assurer un suivi particulier de ces patients,
- **respecter les contre-indications** :
 - chez le patient insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min)
 - chez l'insuffisant hépatique sévère
- **vérifier les risques d'interaction médicamenteuse** : ne pas associer la colchicine avec la pristinamycine (Pyostacine®) et les macrolides : associations contre-indiquées (hormis la spiramycine)
- **informer les patients sur l'importance** :
 - de respecter la posologie
 - de consulter rapidement en cas d'apparition de diarrhée, nausées, vomissements. Une diminution de la posologie ou un arrêt du traitement devra alors être envisagé.

Dans la spécialité Colchimax®, la colchicine est associée au tiémonium (antispasmodique mixte) et à de la poudre d'opium qui sont destinés à limiter l'apparition de phénomènes diarrhéiques provoqués par la colchicine (mais risque de masquer les premiers signes d'intoxication).

ANSM. Intoxications graves à la colchicine (Colchicine Opocalcium 1 mg et Colchimax) : rappels des règles de bon usage 29/06/2022 mis à jour le 07/07/2022.

C- Topiramate (Epitomax®, génériques) lors de la grossesse. Risque non seulement malformatif mais aussi de troubles neuro-développementaux chez l'enfant exposé *in utero*

Le topiramate est indiqué comme anti-épileptique ainsi que dans la prévention des crises migraineuses.

Dans une étude qui vient d'être publiée dans le journal JAMA Neurology (1) et qui évaluait le risque lié à la prise de médicaments anti-épileptiques par des femmes enceintes à partir de plusieurs registres et bases de données de 4 pays nordiques (Suède, Norvège, Danemark, Finlande), il a été mis en évidence lors du suivi de 24 825 enfants exposés *in utero* à au moins un médicament antiépileptique et suivis en moyenne jusqu'à l'âge de 8 ans, un risque de survenue en particulier avec le topiramate de **troubles du spectre autistique** (multiplié par 2,77) et de **déficience intellectuelle** (multiplié par 3,47) par rapport aux enfants de mère épileptique sans exposition pendant leur grossesse à des médicaments anti-épileptiques.

L'ANSM (2) a demandé à ce que ces informations et leurs conséquences éventuelles soient examinées au niveau européen. Il est rappelé que ce médicament est déjà bien connu pour son risque tératogène (en particulier risque de fente labiale/fente palatine, hypospadias, et autres malformations) et que, chez la femme enceinte ou la femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace, le topiramate :

- ne doit pas être utilisé dans l'épilepsie sauf nécessité absolue
- ne doit pas être utilisé dans la migraine et bien sûr, hors AMM.

(1) Bjork MH et coll. Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disability. JAMA Neurol 2022 ; 79 : 672-981. doi 10.1001/jamaneurol.2022.1269

(2) ANSM. Topiramate : risques de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* et rappel des règles d'utilisation chez les

femmes. 29/06/2022 avec mise à jour le 08/07/2022.

D- Valproate (et dérivés) et grossesse : de nouvelles informations et brochure d'information pour les filles et femmes en âge de procréer

Dans le cadre de l'évaluation au niveau européen des médicaments à base de valproate, de nouvelles informations concernant les risques de ceux-ci ont été rendues disponibles et seront prochainement à l'origine de mises à jour des RCP. Celles-ci concernent l'ajout de malformations oculaires pour les enfants exposés *in utero*. Globalement, le risque malformatif est maintenant chiffré à 11 % (contre 10,73 % précédemment).

Il est rappelé la contre-indication formelle pendant la grossesse des dérivés du valproate pour le traitement des troubles bipolaires et la stricte limitation de leur utilisation chez les femmes enceintes dans le traitement de l'épilepsie seulement en l'absence d'alternative thérapeutique.

Pour rappel, une brochure d'information pour les filles et femmes en âge d'avoir des enfants a été diffusée pour sa version 6 en décembre 2021.

Par ailleurs, l'exposition au valproate chez l'homme peut être à l'origine de troubles de fertilité (baisse de mobilité des spermatozoïdes), ces troubles étant le plus souvent réversibles après au moins 3 mois d'arrêt du traitement, voire après réduction de dose.

ANSM. Valproate et dérivés : mise à jour des informations sur le risque. 29/06/2022 mis à jour le 08/07/2022.

E- Méthotrexate par voie orale : nouveaux documents pour réduire le risque de surdosage

Les médicaments à base de méthotrexate (Imeth®, Novatrex® et génériques) ont des indications thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde et les leucémies aiguës lymphoblastiques. Ils doivent être pris 1 fois/semaine et peuvent faire l'objet d'interactions médicamenteuses. Pour éviter les risques de surdosage, l'ANSM diffuse 2 documents :

- une information patients (avec cartes dans les boîtes) rappelant la **prise seulement 1 fois/semaine, la nécessité de ne pas prendre d'autres médicaments (AINS, aspirine, IPP) sans l'avis d'un médecin**
- une information pour les professionnels de santé rappelant la nécessité à chaque prescription ou renouvellement de s'assurer que le patient a bien compris les règles de bon usage

du médicament en particulier chez les patients ayant des troubles cognitifs (information alors également aux personnes aidantes). **Le jour de la semaine où le médicament est pris doit être décidé en concertation entre le médecin et le patient** (jour à faire figurer sur la carte patient).

ANSM. Médicaments à base de méthotrexate par voie orale (Imeth, Novatrex et génériques) : une carte patient et une brochure professionnels de santé pour éviter les surdosages. 21/07/2022.

F- Risque de troubles visuels graves avec le crizotinib (Xalkori®)

Le crizotinib est un inhibiteur de tyrosine kinase indiqué dans le cancer du poumon non à petites cellules qui exprime une mutation ALK (anaplastic lymphoma kinase). Il a été évalué chez des enfants de 6 à 18 ans pour le traitement d'autres pathologies cancéreuses ALK positives. Dans les essais cliniques pour le traitement de celles-ci, des troubles visuels ont été rapportés chez plus de la moitié des enfants traités, troubles pouvant aller jusqu'à une perte de vision sévère. Il sera demandé la réalisation d'un **bilan ophtalmologique avant toute initiation de traitement**, puis un **suivi** de celui-ci régulièrement et en cas de symptôme visuel. Une réduction posologique peut être décidée pour les patients pédiatriques qui développent des troubles oculaires de grade 2 et un arrêt de traite-

ment pour les grades 3 ou 4 (sauf si une autre cause est mise en évidence). Une lettre aux professionnels de santé sera adressée prochainement.

ANSM. Xalkori (crizotinib) : risque de troubles visuels dont perte de vision sévère, nécessité de surveillance chez les patients pédiatriques. Retour d'information du PRAC de juin 2022. 13/07/2022.

G- Acide obéticholique (Ocaliva®) : nouvelle contre-indication, cirrhose hépatique décompensée actuelle ou dans les antécédents

L'acide obéticholique, agoniste sélectif du récepteur nucléaire farsénoïde X (F X R) de régulation des acides biliaires, dont il réduit la concentration intra-hépatocytaire, est indiqué dans le traitement de la cholangite biliaire primitive en association avec l'acide ursodésoxycholique (Delursan®). Ce médicament est maintenant contre-indiqué en cas de cirrhose hépatique décompensée ou d'antécédents de décompensation hépatique. Cette mesure a été prise en fonction des données de pharmacovigilance maintenant disponibles.

ANSM. Ocaliva® (acide obéticholique) : nouvelle contre-indication pour le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) chez les patients présentant une cirrhose hépatique décompensée ou des antécédents de décompensation hépatique. ANSM mai 2022.

II- RISQUES POUR LE PATIENT LIÉS AUX RUPTURES DE STOCKS DE MÉDICAMENTS. PREMIÈRES DONNÉES AVEC L'ÉTUDE CIRUPT

Les ruptures de stock et les tensions d'approvisionnement de médicaments sont devenues depuis quelques années un problème croissant dont l'une des conséquences peut être pour les patients la survenue d'événements indésirables. Peu d'études ont envisagé cette problématique qui devient préoccupante et s'explique par le fait que 60 à 80 % des matières premières à usage pharmaceutique sont fabriquées hors Europe d'où une perte d'indépendance en termes d'approvisionnement. Par ailleurs, les entreprises pharmaceutiques réduisent de plus en plus les productions de médicaments à faible rentabilité. Il peut résulter de ces ruptures d'approvisionnement, des modifications de traitements (changement pour un médicament de même classe ou de classe pharmacologique différente, changement de dosage, de forme galénique, de conditionnement) voire des arrêts involontaires qui peuvent être à l'origine

d'événements indésirables ou d'erreurs médicamenteuses.

Le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (RFCRPV) a dans ce contexte mis en place une étude appelée **CIRUPT** (**C**onséquences **I**atrogènes d'une **R**upture de stock), étude pilotée par les CRPV d'Angers, Dijon et Limoges. Le but était de recueillir les effets indésirables, interactions, inefficacités thérapeutiques et erreurs médicamenteuses pouvant résulter de ces ruptures de stock de médicaments sur une période de 18 mois (01/01/2020 – 30/06/2021). Cette première étude réalisée de façon prospective par les CRPV évaluait les cas pouvant être considérés comme conséquences d'une rupture de stock. Au total, 224 cas ont été identifiés. Le médicament en rupture de stock, a été remplacé dans la quasi-totalité des cas analysés avec pour conséquence :

apparition d'une toxicité thérapeutique de l'alternative thérapeutique (64 %), survenue d'une erreur médicamenteuse (23,5 %), heureusement le plus souvent non compliquée d'effet indésirable, ou d'une inefficacité thérapeutique du médicament pris en alternative au médicament non disponible.

Les principaux médicaments en cause dans les cas qui ont été notifiés et qui ont été retenus pour l'analyse étaient par ordre de fréquence :

- les vaccins antigrippaux (pendant la campagne 2019-2020) avec des réactions généralement non graves (réactions au site d'injection ou syndromes pseudo-grippaux)
- les psychotropes avec pour conséquence des effets indésirables ou une inefficacité thérapeutique

- les anti-histaminiques H1
- les anticancéreux.

La vigilance va donc s'imposer vis-à-vis de conséquences potentiellement défavorables des ruptures de stocks de médicament qui semblent devoir être de plus en plus fréquentes. Il importe de notifier toutes les conséquences potentiellement défavorables aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) de façon à mieux les connaître et à mettre en place des actions de prévention.

Etude prospective CIRUPT. Conséquences iatrogènes d'une rupture de stock. CRPV d'Angers, Dijon et Limoges. Congrès National de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Lille juin 2022.

III- MONTELUKAST (Singulair®, ...) ET RISQUE DE SURVENUE DE CAUCHEMARS

Le montélukast (Singulair® et génériques) est un antagoniste sélectif des récepteurs aux leucotriènes qui sont des médiateurs par lesquels les éosinophiles et les mastocytes induisent la bronchoconstriction. Il est indiqué dans le traitement de l'asthme en complément des traitements habituels chez les patients insuffisamment contrôlés et dans le traitement préventif de l'asthme d'effort.

En février 2020, l'ANSM avait diffusé une information sur les effets indésirables neuropsychiatriques des médicaments à base de montélukast (rêves anormaux, troubles de l'attention, désorientation...), et insisté sur la nécessité d'être attentif quant à la survenue de ces troubles pour réévaluer au besoin l'intérêt du traitement (1). Un renforcement de la rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi et de la notice-patient était alors intervenu.

Une étude vient d'être publiée (2) et vise à mieux caractériser les cas de cauchemars imputables au montélukast qui ont été notifiés aux systèmes de pharmacovigilance dans le monde. Pour ce faire, ont été analysés l'ensemble des cas enregistrés par la base de pharmacovigilance de l'OMS qui regroupe les effets indésirables notifiés dans de nombreux pays depuis 1968. Sur les 27 millions de cas enregistrés jusqu'en mai 2020, 25 120 concernaient le montélukast. Parmi ceux-ci, 1 118 étaient enregistrés sous le terme « cauchemar ». Pour ces cas, dans 97 %, le montélukast était le seul médicament imputable. 2/3 d'entre eux concernaient des enfants dont plus de la moitié avaient entre 5 et 10 ans. Dans 51 % des cas, cet effet indésirable

était considéré comme grave. Le délai de survenue est variable, généralement bref (valeur médiane 3 j) avec cependant dans certains cas des durées beaucoup plus longues (plusieurs années). Les effets indésirables rapportés comme associés aux cauchemars (cauchemars, seul effet indésirable notifié pour 15 % des cas) étaient agressivité surtout pour les enfants, anxiété, hallucinations, irritabilité et dépression, idées suicidaires pour les adolescents et adultes de moins de 65 ans, insomnie et céphalées pour les plus de 65 ans. Dans 5 cas, l'effet indésirable est classé d'évolution fatale (suicide).

Dans la très grande majorité des cas, les cauchemars ont disparu dans les jours suivant l'interruption du traitement. Le délai de disparition est parfois plus long se faisant sur quelques mois.

Ces données doivent inciter à savoir évoquer le rôle du montélukast dans la survenue de troubles neuropsychiatriques, l'apparition de cauchemars devant être considérée comme nécessitant une réévaluation du rapport bénéfice-risque du médicament et éventuellement son interruption.

1- ANSM. Montélukast (Singulair® et génériques) dans le traitement de l'asthme : l'ANSM rappelle les risques de survenue d'effets indésirables neuropsychiatriques. 24/02/2020.

2- Watson S et al. Montelukast and nightmares : further characterisation using data from vigibase. Drug Safety : 7 Jun 2022. Seulement disponible online.

IV- LES CAS D'ABUS EN GABAPENTINOÏDES (ESSENTIELLEMENT PRÉGABALINE) EN AUGMENTATION EN FRANCE

La prégabaline (Lyrica® et génériques) et la gabapentine (Neurontin®) ont une indication thérapeutique chez l'adulte dans le traitement de l'épilepsie, des douleurs neuropathiques (et pour la prégabaline, des troubles anxieux généralisés). Ils forment la classe des gabapentinoïdes, analogues du GABA, neurotransmetteur inhibiteur de l'activité des canaux calciques situés au niveau présynaptique de différents neurones du SNC. Dès 2011, le réseau français d'addictovigilance attirait l'attention sur les premiers cas d'abus de prégabaline et en 2016, l'ANSM informait les prescripteurs des précautions à prendre chez les patients aux antécédents d'abus médicamenteux. Le Centre d'Addictovigilance de Toulouse est en charge de la pharmacovigilance de la gabapentine et de la prégabaline, cette dernière molécule est caractérisée par une absorption rapide sans effet plateau contrairement à la gabapentine.

Dans une publication récente émanant du réseau d'Addictovigilance, il est fait état de l'analyse des données concernant l'abus de gabapentinoïdes recueillies entre 2010 et 2019 : 265 notifications spontanées d'abus, 258 avec la prégabaline, 7 avec

la gabapentine, 816 ordonnances falsifiées (805 avec la prégabaline, 10 avec la gabapentine et 1 avec les 2), 145 cas de consommation de gabapentinoïdes par des toxicomanes (suivi de l'enquête Oppidum) et 31 cas de décès par dépression respiratoire et/ou troubles du rythme imputables à l'abus de gabapentinoïdes (25 avec la prégabaline et 6 avec la gabapentine). Le suivi de ces cas montre que la proportion d'ordonnances falsifiées a nettement augmenté au cours des dernières années (à partir de 2018). Les effets recherchés sont essentiellement euphorie et psychostimulation. Depuis 2019, la prégabaline est devenue le premier médicament mentionné dans les ordonnances falsifiées présentées en pharmacie.

Tambon M et coll. Gabapentinoid abuse in France : evidence on health consequences and new points of vigilance. *Frontiers in Psychiatry* 2021 ; 12. Doi : 10.3389/fpsy.2021.639780.

Prégabaline, une prescription pas banale. <https://www.youtube.com/watch?v=HUFzDwJgpDI>

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

La surveillance renforcée des éventuels signaux de sécurité des cinq vaccins anti-COVID 19 disponibles sur le marché en France se poursuit. Les CRPV en charge du suivi des notifications d'effets indésirables pouvant être liés à l'un de ces 5 vaccins (vaccin Vaxzévria® d'AstraZeneca pour le CRPV d'Amiens) participent à des réunions (points de surveillance des vaccins contre le COVID 19) dont la tenue de deux par mois est devenue mensuelle.

Deux points plus spécifiques d'intérêt au cours des deux derniers mois ont été l'évaluation du risque de survenue d'une part des effets indésirables à type de myocardites, d'autre part de troubles menstruels après vaccins à ARN messenger.

En ce qui concerne les **myocardites**, une première étude pharmaco-épidémiologique avait été réalisée en 2021 par Epi-Phare (groupe d'intérêt

scientifique ANSM-CNAM). Il avait été conclu à un risque accru de myocardite pendant les 7 jours qui suivent l'injection de vaccin à ARN messenger surtout après la 2^{ème} dose du vaccin Spikevax chez les hommes et les femmes âgées de 12 à 50 ans et dont l'évolution clinique favorable avait été confirmée. Une nouvelle étude Epi-Phare a été réalisée pour évaluer ce risque après la 3^{ème} dose de vaccins à ARN messenger. Celui-ci est trouvé confirmé au cours de la 1^{ère} semaine après la 3^{ème} dose de vaccin Comirnaty et Spikevax, mais ce risque est moindre que pour la 2^{ème} dose (estimé à 1 cas/398 000 doses du vaccin Comirnaty et 1 cas/340 000 doses du vaccin Spikevax). Le risque est le plus important pour les patients de moins de 30 ans (1 cas pour 87 000 troisièmes doses). Pour les 2 vaccins à ARN messenger, le risque diminue avec l'allongement du délai entre 2^{ème} et 3^{ème} doses. Au total, risque démontré mais extrêmement faible à comparer avec l'efficacité de cette 3^{ème} dose pour

réduire le risque d'hospitalisation pour Covid-19 (-80 %).

En ce qui concerne les **troubles menstruels**, ceux-ci ont fait l'objet d'une réévaluation européenne, puis en fonction des données de celle-ci, des recommandations ont été diffusées par l'ANSM après notifications (provenant surtout des patientes elles-même) et échanges avec des associations de patientes, des représentants de la Gynécologie Médicale, l'Ordre des Sages Femmes et le Collège de Médecine Générale. Il s'agit d'effets indésirables le plus souvent non graves. Ont essentiellement été rapportés :

- des saignements anormalement longs pendant les règles ou en dehors de celles-ci (ménorragies ou ménométrorragies ou des aménorrhées)
- des douleurs pelviennes
- des réactivations de symptômes liés à une endométriose
- des saignements anormaux (y compris après ménopause).

Très peu de cas étaient jugés graves et la majorité étaient peu documentés. La plupart des cas étaient de courte durée et spontanément résolutifs. Une consultation médicale est nécessaire si les troubles menstruels persistent (recherche d'une cause médicale).

Les explications possibles ont fait l'objet d'hypothèses :

- réactogénicité (fièvre, céphalées, nausées...) provoquée par la vaccination pouvant influencer sur les hormones impliquées dans le cycle menstruel,
- stress et anxiété pouvant perturber la régulation du cycle menstruel par l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien,
- pathologie gynécologique, grossesse, traitement contraceptif...

Pour le suivi des vaccins à ARN messager depuis le dernier VigipharmAmiens :

- le **vaccin Comirnaty®** (Pfizer BioNTech), dcI tozinaméran, avec lequel ont été réalisées au 21/07 plus de 115 millions d'injections. Depuis le début du suivi 113 510 cas d'effets indésirables potentiellement associés, la grande majorité étant attendus et non graves. A noter, une analyse de cas rapportés de surdité considérée comme un signal potentiel,
- le **vaccin Spikevax®** de Moderna (dcI élasoméran) (réservé aux personnes de plus de 30 ans), plus de 23 millions d'injections. Ces effets indésirables rapportés sont essentiellement réactions locales retardées. Pas de nou-

veau signal hormis là aussi des cas de surdité sans lien de causalité établi.

Pour le suivi des **vaccins à vecteur viral**

- le **vaccin Vaxzévria®** d'AstraZeneca (suivi par les CRPV d'Amiens et Rouen) administré avec plus de 78 millions de doses administrées réservé aux patients de 55 ans et plus pour lequel la majorité des événements indésirables notifiés sont les syndromes pseudo-grippaux. Pas de nouveau signal
- le **vaccin Jcovden®** (Janssen) lui aussi réservé aux plus de 55 ans (plus d'un million de doses injectées) essentiellement, effets de réactogénicité (en particulier sensations de malaise)

Enfin, un dernier vaccin (à protéine virale), le **vaccin Nuvaxovid®** (Novavax), 28 200 doses administrées à la date du 16 juin. 2 cas de péricardite en France mais alerte FDA sur cet éventuel risque de myocardite/péricardite.

ANSM. Suivi des cas d'effets indésirables des vaccins COVID-19. Données du 06/05/2022 au 23/05/2022, du 24/05/2022 au 16/06/2022, du 17/06/2022 au 21/07/2022. Sur le site de l'ANSM en dates du 31/05, du 30/06 et du 01/08/2022.

ANSM. Le risque de myocardite est augmenté mais reste faible après la première dose de rappel par un vaccin à ARNm et ce risque diminue avec l'allongement du délai entre les doses. ANSM le 22/07/2022.

ANSM. Troubles menstruels après la vaccination contre le Covid-19 : état des connaissances et conseils aux femmes concernées. 23/06/2022.

VI- QUELS SONT LES ANTI-PSYCHOTIQUES DONT LA PRISE AU COURS DE LA GROSSESSE EXPOSE A UN RISQUE DE DIABÈTE GESTATIONNEL ?

Le diabète gestationnel (qui apparaît au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse et qui correspond à une augmentation des besoins en insuline du fait des modifications hormonales induites par la grossesse) voit sa prévalence augmenter avec des risques de complications lors de l'accouchement (dont l'augmentation de la nécessité du recours à une césarienne) et de conséquences pour l'enfant (prise de poids excessive, hypoglycémie néonatale, ictère voire développement d'un diabète de type 2). Des données contradictoires existent dans la littérature sur un rôle favorisant potentiel de la prise d'antipsychotiques par la femme enceinte. Une étude basée sur des bases de données suédoises, l'une sur le suivi des grossesses l'autre sur la prescription de médicaments a évalué cette problématique et a porté sur 1,3 million de grossesses entre 2006 et 2017. Ont été évalués les dossiers de femmes enceintes traitées par antipsychotiques versus d'autres n'en prenant pas, ainsi que versus un groupe contrôle de femmes traitées par antipsychotiques avant/après grossesse mais n'en recevant pas au cours de leur grossesse. Les antipsychotiques étaient répartis en 3 classes : antipsychotiques de 1^{ère} génération, antipsychotiques de 2^{ème} génération à risque métabolique (incluant olanzapine, quétiapine et clozapine) et autres antipsychotiques de 2^{ème} génération (à faible risque métabolique) (en particulier dans cette série de patientes, l'aripiprazole).

Dans cette étude, le risque de diabète gestationnel était multiplié par 2,2 lors des grossesses sous antipsychotiques à risque métabolique par rapport aux grossesses sans traitement et par 1,8 chez les femmes recevant ce type de médicaments avant ou après la grossesse mais pas pendant celle-ci. Les enfants exposés *in utero* aux antipsychotiques de 2^{ème} génération à haut risque métabolique avaient des poids excessifs par rapport à leur âge gestationnel.

Ces résultats incitent à une surveillance plus étroite de la glycémie lors de la grossesse des patientes recevant ces médicaments. Si leur indication est posée pendant une grossesse ou en cas de grossesse programmée, il est suggéré de privilégier si cela est possible un antipsychotique ne faisant pas partie du groupe de ceux à haut risque métabolique que sont l'olanzapine, la quétiapine ou la clozapine.

Heinonen E et coll. Antipsychotic use during pregnancy and risk for gestational diabetes: a national register-based cohort study in Sweden. *CNS Drugs* 2022 online 26/02. <https://doi/10.1007/s40263-022-00908-2>.

VII - REFLETS DE LA LITTERATURE

AMIODARONE (Cordarone®, ...)

Vascularite cutanée

Rapportée chez une patiente âgée de 58 ans, administration i.v. puis orale d'amiodarone pour tachycardie ventriculaire. Apparition d'ulcérations 20 jours plus tard puis récidivantes pendant les 2 ans qui ont suivi. A la biopsie cutanée, aspect de vascularite leucocytoclastique. Remplacement de l'amiodarone par le métoprolol et corticothérapie transitoire. Evolution favorable. A 3 mois, cicatrisation des ulcérations cutanées avec en périphérie, tissus granuleux. Ak T et al. *Amiodarone-induced cutaneous leukocytoclastic vasculitis: a case report and a review of the literature.* Clin Rheumatol [Internet]. 2 juin 2022 [cité 29 juill 2022]; Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s10067-022-06231-x> DOI:10.1007/s10067-022-06231-x

ARIPIPRAZOLE (Abilify®, ...)

Pneumopathie interstitielle

Cas rapporté chez une patiente traitée pour troubles bipolaires depuis 3 ans. La patiente est prise en charge pour dyspnée, toux sèche apparues progressivement depuis 2 ans. A l'examen,

râles crépitants. Radiologiquement, infiltrats bilatéraux des lobes pulmonaires moyens et inférieurs. Adénopathies médiastinales au scanner. Mise en évidence sur les données de l'exploration fonctionnelle d'une pneumopathie interstitielle. Arrêt de l'ari-piprazole avec corticothérapie initiale qui pourra être réduite progressivement permettant une amélioration nette de l'état respiratoire avec cependant persistance de dyspnée et de toux. Alpagat G et al. *Rare Interstitial Pneumonia Due to the Use of Aripiprazol: A Case Report.* Respir Case Rep. 2022;11(1):44-49. DOI:10.5505/respircase.2022.80948

ATORVASTATINE (Tahor®, ...)

Angioedème

Cas d'angioedème rapporté sous atorvastatine. Survenu moins d'une heure après la première prise de cette statine avec gonflement modéré de la langue, des lèvres et sensation d'engourdissement et de picotements de la face, l'ensemble de ces symptômes s'observant progressivement le jour même. Le lendemain, dans les minutes suivant la seconde prise d'atorvastatine, oedème facial important, dyspnée aiguë. Patiente alors

hospitalisée. Evolution favorable sous corticoïdes et arrêt de l'atorvastatine. Six mois plus tard, quelques minutes après une première prise d'une autre statine (rosuvastatine), réapparition d'un oedème labial. Les taux d'inhibiteur de C1 estérase n'étaient que discrètement diminués. Cas rapporté par la pharmacovigilance tunisienne. Quelques cas très exceptionnels rapportés avec des statines dans la littérature. Effet sur les récepteurs à la bradykinine discutés dans une publication.

Zgolli F et al. *Recurrent angioedema induced by statins.* Therapies. nov 2021;76(6):754-756. DOI:10.1016/j.therap.2021.02.004

CAPECITABINE (Xéloda®, ...)

Toxicité gastro-intestinale

sévère et hématologique

Patient âgé de 64 ans qui a reçu de la capécitabine dans le cadre d'une chimiothérapie après résection d'un cancer rectal. Au cours de la 1^{ère} cure, diarrhée sévère, fièvre et hématochézie. Mise en évidence par endoscopie de saignements muqueux digestifs dif-fus. Parallèlement, anémie sévère, thrombopénie. Nécessité de transfusions sanguines répétées (et de concentrés

plaquettaires). Mise en évidence d'un déficit en DPD (dihydropyrimidine deshydrogénase). Evolution favorable après 1 mois en service de réanimation intensive. *Hagiwara Y et al. Severe Gastrointestinal Disorder due to Capecitabine Associated with Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency: A Case Report and Literature Review. Intern Med. 2022;8636-21. DOI:10.2169/internalmedicine.8636-21*

CEFAZOLINE

Lithiase urinaire

Premier cas rapporté survenu chez une fille âgée de 12 ans traitée par antibiothérapie i.v. prophylactique dans les suites d'un traumatisme sévère avec atteinte rénale. Apparition au bout d'une dizaine de jours, de douleurs lombaires avec mise en évidence au scanner d'opacités au niveau du bas appareil urinaire et d'une hydronéphrose. Retrait de calculs par urétroscopie flexible avec mise en évidence par spectroscopie infrarouge au niveau des calculs de céfazoline. *Wang F et al. Cefazolin sodium pentahydrate cause urolithiasis: a case report and literature review. Journal of Surgical Case Reports. 1 avr 2022;2022(4):rjac115. DOI:10.1093/jscr/rjac115*

IMIQUIMOD (Aldara®) Syndrome de Stevens Johnson

Chez une patiente âgée de 65 ans traitée pour un carcinome baso-cellulaire par Aldara crème à 5 %. 10 jours après

mise en route de ce traitement, apparition de conjonctivite, ulcérations buccales douloureuses et apparition de cloques au niveau du thorax et des avant-bras, fièvre, tachycardie. Au niveau des zones d'application de la crème, inflammation cutanée avec apparition de croûtes. Nécrolyse épidermique à l'histologie. Evolution favorable après prise en charge hospitalière pendant une semaine.

Tedman A et al. Stevens-Johnson syndrome due to topical imiquimod 5%. Aust J Gen Pract. 1 oct 2020;49(10):662-664. DOI:10.31128/AJGP-11-19-5145

LEVETIRACETAM

(Keppra®)

Agressivité, troubles aigus du comportement

Cas chez un enfant de 13 ans traité par lévétiracétam en i.v. pour état de mal épileptique avec fièvre. Après majoration de 600 mg 2/j à 950 mg 2/j, développement d'une agitation très importante avec épisodes très marqués d'auto et hétéro-agressivité, troubles du comportement. Evolution favorable après réduction des doses de lévétiracétam.

Zhan JF et al. Levetiracetam-induced aggression and acute behavioral changes. A case report and literature review. Clin Case Rep. mars 2022;10(3):e05586.

MESALAZINE (ou acide 5-aminosalicylique, Pentsa®, Rowasa®, ...)

Néphropathie interstitielle

Série de 41 cas avec acide 5-aminosalicylique tirés de la littérature, (95 % avec la mésalazine, les autres avec olsalazine (Dipentum®) ou sulfasalazine (Salazopyrine)) administrés pour le traitement de colites inflammatoires (RCH, maladie de Crohn). Le diagnostic d'atteinte rénale par néphropathie interstitielle prouvée histologiquement était posé en moyenne 2, 3 ans après le début du traitement avec dégradation de la fonction rénale (en moyenne créatininémie = 3,3 fois la normale). Prise en charge par arrêt du traitement et corticothérapie mais dans 15 %, évolution vers une insuffisance rénale terminale. Pour une détection précoce d'une telle atteinte rénale, les auteurs recommandent un suivi bi-annuel de la fonction rénale chez les patients sans antécédent de pathologie rénale.

Moss JG et al. 5-ASA induced interstitial nephritis in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. Eur J Med Res. déc 2022;27(1):61.

DOI:10.1186/s40001-022-00687-y

NITROFURANTOINE (Furadantine®, ...)

Fibrose pulmonaire

Patiente âgée de 75 ans traitée depuis 6 ans par nitrofurantoïne pour prévention d'infections urinaires. Apparition 3 ans plus tôt de dyspnée d'effort et toux sèche. Diagnostic posé lors d'un bilan réalisé en raison de cette

symptomatologie de fibrose pulmonaire qui sera confirmée au scanner. Cliniquement râles crépitants. Evolution lentement favorable après arrêt de la nitrofurantoïne. Rappel : en France, le traitement prophylactique par nitrofurantoïne est contre-indiqué depuis mars 2012 en raison du risque d'atteintes pulmonaires et hépatiques.

O'Bryen J et al. Nitrofurantoin-induced pulmonary fibrosis. Aust J Gen Pract. 1 mars 2022;51(3):149-151.

DOI:10.31128/AJGP-01-21-5814

OLANZAPINE

(Zyprexa®,...)

Glaucome aigu par fermeture de l'angle

Cas chez un homme de 59 ans traité pour schizophrénie chez qui un traitement par olanzapine avait été introduit une semaine plus tôt (aucun autre médicament associé). Apparition de douleurs oculaires, baisse de vision en particulier au niveau de l'oeil où la pression intra-oculaire est trouvée très augmentée. Rôle a priori de faibles propriétés anticholinergiques de l'olanzapine.

Alarfaj MA et coll. Olanzapine-induced acute angle closure. Am J Case Rep. 2021;(22):e34432.

OLANZAPINE (Zyprexa®...)

Pancréatite aiguë

Analyse des données de la littérature des 25 cas publiés de pancréatite aiguë imputable à l'olanzapine et avec

des informations suffisantes. Le délai de survenue est très variable (1 à 216 semaines, valeur médiane 12 semaines). Age médian 36 ans (de 17 à 72 ans). Délai de survenue après le début du traitement : 6 h - 4 ans. Cliniquement, douleurs abdominales comme signe révélateur dans 88 % des cas puis nausées, vomissements (40 % des patients étant considérés atteints d'une forme sévère). Taux d'amylase/lipase pouvant atteindre respectivement 23 à 30 N. Deux évolutions fatales. Evolution favorable après l'arrêt du traitement sans épisode de pancréatite aiguë ultérieurement, sauf un cas où le traitement par l'olanzapine avait été repris. *He Y et al. Analysis of the clinical characteristics of olanzapine-induced acute pancreatitis. Therapeutic Advances in Psychopharmacology. janv 2022;11:204512532210799. DOI:10.1177/20451253221079971*

TIGECYCLINE (Tygacil®)

Pancréatite aiguë

Chez une patiente âgée de 87 ans traitée par cet antibiotique pour infections urinaires récidivantes associées à une pneumonie bactérienne. Six jours après ajout aux traitements antérieurs de tigécycline i.v (100 mg puis 50 toutes les 12 h), apparition de nausées, vomissements, douleurs abdominales. Bilan objectivant hyperamylasémie, hyperlipasémie. Diagnostic de pancréatite aiguë également confirmé au scanner. Amélio-

ration de la symptomatologie dans les jours suivants l'arrêt du traitement.

Wang P et al. Acute pancreatitis caused by tigecycline: A case report and literature review. Medicine. 23 déc 2021;100(51):e28245.

DOI:10.1097/MD.00000000000028245

VORICONAZOLE (Vfend®) **Rhabdomyolyse et hypokaliémie**

Cas rapporté chez une enfant âgée de 9 ans traitée pour infection fongique post-traumatique des tissus par débridement chirurgical et traitement par voriconazole per os. Après 8 jours de ce traitement, douleurs dans les jambes, puis difficultés à la marche, faiblesse musculaire des membres. Il est alors mis en évidence une élévation marquée des taux de créatine kinase avec myoglobulinémie, anomalies biologiques associées à une hypokaliémie sévère (2,2 mmol/L, avec signes ECG) qui s'aggraveront ensuite malgré la prise en charge thérapeutique. Rhabdomyolyse secondaire à une hypokaliémie induite par le voriconazole? Evolution favorable à distance de l'arrêt du voriconazole.

Alawfi A et al. Voriconazole-induced severe hypokalemic rhabdomyolysis: A case report. International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine. mars 2022;9(1):66-68. DOI:10.1016/j.ijpam.2021.03.007