

VigipharmAmiens



Centre régional de
pharmacovigilance
d'Amiens
Hauts-de-France

CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

CHU Amiens Picardie Site Sud
1 rond-point du professeur
Christian Cabrol
80054 AMIENS CEDEX 1
Tél : 03 22 08 70 96
03 22 08 70 92
Fax : 03 22 08 70 95
pharmacovigilance@chu-
amiens.fr

Rédacteur en chef

Pr. M. Andréjak

Ont également participé à ce numéro :

K. Masmoudi
B. Batteux
Y. Bennis
V. Gras
A.S. Lemaire-Hurtel
J. Moragny
P. Pecquet
A. Toumi
H. Al Balhki

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

A- Rappel du bon usage des spécialités à base de dinoprostone (Prostine E2 gel®, Prépildil®, Propess®)

B- Mise en garde sur un risque d'erreur médicamenteuse en cas de substitution du Divalcote® (divalproate de sodium) par des génériques contenant du valproate de sodium

C- Communication de l'OMS sur le risque de douleurs biliaires et de pancréatite aiguë sous loperamide (Imodium®,...)

D- Augmentation du nombre de cas d'usage détourné du protoxyde d'azote

E- 1000 patients ont actuellement été inclus dans l'expérimentation du cannabis à usage médical

F- Informations récentes sur la vaccination anti-COVID-19

G- ANSM : Fiche d'information destinée aux femmes enceintes vaccinées contre la COVID-19

II - LA SEMAINE DE PHARMACOVIGILANCE DES HAUTS DE FRANCE. Vidéo-Présentations consultables en ligne

4

III- PANCRÉATITES AIGUËS ET INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION

10

IV- SYNDROMES DE SEVRAGE AUX ANTIDÉPRESSEURS. LES QUELS SONT LES PLUS A RISQUE ?

10

REFLETS DE LA LITTÉRATURE

12

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- Rappel du bon usage des spécialités à base de dinoprostone (Prostine E2 gel®, Prépidil®, Propess®)

Ces rappels font suite à une réévaluation des données de sécurité faisant état du risque de mort fœtale, néonatale, lié à un non-respect des recommandations d'utilisation de ce dérivé synthétique de la prostaglandine E2 pour induire maturation cervicale et dilatation du col utérin à terme ou à proximité du terme (doses excessives et/ou rapprochées, administration concomitante d'oxytocine (Syntocinon®) ou antécédents de césarienne) :

- restriction d'utilisation aux professionnels de santé qualifiés au niveau d'unités spécialisées d'obstétrique dotées d'installations permettant une surveillance fœtale et utérine continue,
- respect des doses (cf RCP),
- contre-indication de l'utilisation concomitante d'oxytocine et en cas de chirurgie de l'utérus,
- prudence en cas de grossesse multiple et en cas de rupture prématurée des membranes.

ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Rappels sur le bon usage des spécialités à base de dinoprostone pour limiter les risques d'hyperstimulation utérine, de rupture utérine et de mort fœtale, néonatale 12/10/2021.

B- Mise en garde sur un risque d'erreur médicamenteuse en cas de substitution du Divalcote® (divalproate de sodium) par des génériques contenant du valproate de sodium

Divalcote® 250 et 500 mg sont deux nouvelles spécialités génériques de divalproate de sodium (Dépakote®) indiquées dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium chez l'adulte et après réponse favorable après un épisode aigu. Le divalproate de sodium est contre-indiqué chez les femmes enceintes alors que le valproate (Dépakine) est contre-indiqué chez ces femmes sauf en cas d'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Il est recommandé une écriture claire et bien lisible permettant au pharmacien d'éviter des erreurs de lecture.

ANSM. Lettre aux professionnels de santé. DIVALCOTE (divalproate de sodium) : attention au risque d'erreur médicamenteuse en cas de substi-

tution avec les génériques contenant du valproate de sodium. Novembre 2021.

C- Communication de l'OMS sur le risque de douleurs biliaires et de pancréatite aiguë sous loperamide (Imodium®,...)

Après l'analyse de 35 cas enregistrés dans Vigibase (la base de données de pharmacovigilance de l'OMS), il est fait état des risques avec cet antidiarrhéique, de survenue souvent précoce (le plus souvent dans les 5 jours), de douleurs abdominales aiguës sévères et de pancréatites aiguës en particulier en cas d'antécédents de cholécystectomie.

Cet effet indésirable est observé avec les médicaments opioïdes et correspond à l'effet de contraction du sphincter d'Oddi à l'origine d'une augmentation marquée de pression dans les voies biliaires en particulier lorsque celle-ci ne peut être amortie en l'absence de vésicule biliaire.

Sartori D. Loperamide and acute pancreatitis in patient with a history of cholecystectomy: signal strengthening. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2021 ; 17-25.

D- Augmentation du nombre de cas d'usage détourné du protoxyde d'azote

L'ANSM et l'ANSES viennent de faire état de l'évolution des chiffres de cas signalés de détournement d'utilisation du protoxyde d'azote, ceci à partir des cas déclarés aux CAP (Centres AntiPoison) et aux CEIP-A (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance Addictovigilance) : 134 cas rapportés aux CAP en 2020 contre 46 en 2019, 254 en 2020 aux CEIP-A contre 47 en 2019.

Ces détournements à visée récréative concernent majoritairement de jeunes adultes (en moyenne 21-22 ans, respectivement 20 % et 13,4 % aux CAP et aux CEIP-A en 2020 contre 13,6 et 8,5 % en 2018). Il est également indiqué que la part des consommations régulières augmente et que l'usage détourné ne concerne plus seulement les événements festifs. L'utilisation de bonbonnes augmente

nettement (une bonbonne correspondant à une centaine de cartouches) passant de 3 à 20 % entre 2019 et 2020 pour les cas rapportés aux CAP.

Les cas d'effets neurologiques et neuromusculaires sont également en augmentation et sont parfois sévères de type sclérose combinée de la moelle, myélopathie avec paresthésies, troubles de la marche et de l'équilibre, amnésie, convulsions, tremblements... Ils sont également psychiatriques (attaques de panique, délire, confusion, agitation, irritabilité...) et cardiaques (tachycardie, HTA...).

Une loi a été adoptée le 01/06/21 pour interdire de vendre ou d'offrir du protoxyde d'azote à une personne mineure. Cette vente est maintenant interdite dans les débits de boissons, dans les discothèques, les soirées étudiantes et les débits de tabac.

Les recommandations suivantes sont rappelées :

- en cas d'urgence, appeler les secours (15 ou 112)
- face à des symptômes inquiétants ou inhabituels, contacter son Centre Antipoison ou son Centre d'Addictovigilance
- déclarer tout cas grave lié à un abus, une dépendance ou un usage détourné, le signaler sur : signalment-sante.gouv.fr
- en cas de difficulté à contrôler ou à interrompre, consulter un médecin ou une structure spécialisée telle qu'une « consultation jeunes consommateurs » (infos sur www.drogues-info-service.fr)

ANSM. ANSES Protoxyde d'azote : des intoxications en hausse. Point d'information 16/11/21.

E- 1000 patients ont actuellement été inclus dans l'expérimentation du cannabis à usage médical

Cette expérimentation a commencé le 16/03/21 en France pour une durée de 2 ans avec mise en place d'un Comité Scientifique Temporaire. Elle doit porter sur 3000 patients traités et suivis pendant au moins 6 mois dans 5 indications thérapeutiques :

- les douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies accessibles,
- certaines formes d'épilepsie sévères et pharmaco-résistantes
- certains symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou à ces traitements
- les situations palliatives
- la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou d'autres pathologies du système nerveux central.

Les inclusions sont réalisées exclusivement par les médecins de structures de référence (liste sur le site de l'ANSM) qui prennent en charge l'une de ces 5 indications retenues pour l'expérimentation avec nécessité d'un consentement éclairé du patient avant le début de celle-ci.

Dans un communiqué du Ministère des Solidarités et de la Santé et de l'ANSM, il est fait état du 1000^e patient inclus (779 patients actuellement en suivi, certains patients ayant quitté l'expérimentation pour effets indésirables ou surtout inefficacité).

Ministère des Solidarités et de la Santé. ANSM. 1000^e patient pour l'expérimentation du cannabis à usage médical.

F- Informations récentes sur la vaccination anti-COVID-19

Une partie de celles-ci a été présentée lors de la semaine de pharmacovigilance (voir plus loin dans ce numéro). Il s'agit en particulier de la Thrombopénie Thrombotique Immunitaire sous vaccins à vecteur viral essentiellement le Vaxzevria d'AstraZéneca et à un moindre degré la vaccin de Janssen (4 cas seulement enregistrés en France actuellement).

Une étude menée par EPI-PHARE (groupement d'intérêt scientifique ANSM-CNAM) utilisant les informations sur SNDS (Système National des Données de Santé) confirme le risque (peu fréquent) de myocardites et de péricardites dans les 7 jours suivant la vaccination avec les vaccins à ARN messenger chez les patients âgés de 12 à 50 ans et plus particulièrement après la 2^{ème} injection . Ce risque apparaît surtout plus important avant l'âge de 30 ans : 132 cas de myocardite/million de 2^{ème} dose de Spikevax chez les hommes et 37 pour les femmes.

Un premier point d'une enquête sur les schémas hétérologues de vaccination a été présenté par les CRPV d'Amiens et de Rouen. Il s'agit de schémas de vaccination portant sur 2 vaccins différents de la même plateforme (à ARN messenger ou à vecteur viral) ou de plateformes différentes. Il n'est pas retrouvé avec ces schémas hétérologues d'effet indésirable ayant des caractéristiques différentes de celles déjà connues. Pour 59 cas de changement de plateforme, dans près de 60 % l'effet initialement présenté récidive (le plus souvent problème de réactogénicité).

ANSM. Le risque de myocardite et péricardite après la vaccination COVID-19 est confirmé mais

peu fréquent et d'évolution favorable sur le site de l'ANSM le 8/11/21.

ANSM. Focus schémas

G- ANSM : Fiche d'information destinée aux femmes enceintes vaccinées contre la COVID-19

En raison d'un risque accru chez les femmes enceintes en particulier en cas de comorbidités (surpoids, HTA, diabète...) de développer une forme sévère de COVID-19 en particulier au cours du 3^{ème} trimestre, celles-ci ont été considérées comme **prioritaires pour une vaccination à ARN messenger**. Comirnaty de Pfizer-BioNtech ou Spikevax de Moderna **à partir du 2^{ème} trimestre**. Une surveillance spécifique de suivi des effets indésirables des vaccins lors de la grossesse a été mise en place au niveau des CRPV et de l'ANSM. En juillet 2021, il a été décidé que cette vaccination pouvait être réalisée dès le 1^{er} trimestre. A partir du 19/11/21, l'indication d'un **rappel de vaccination a été étendue aux femmes enceintes**. Les données actuellement disponibles confirment la bonne tolérance du vaccin à ARN messenger au cours de la grossesse. Les données cliniques sont actuellement très limitées en ce qui concerne les vaccins à vecteur viral (Vaxzevria d'AstraZéneca et vaccin Janssen). Ceux-ci ne sont donc pas recommandés pendant la grossesse.

Une étude de cohorte prospective « COVACREG » a été mise en place pour mieux préciser les éventuels effets indésirables de la vaccination sur les patientes enceintes et sur les enfants exposés in utero (évaluation réalisée par les CRPV de Lyon et Toulouse). Les inclusions dans cette étude sont ouvertes jusqu'en avril 2022. Sont précisées sur la

fiche d'information diffusée par l'ANSM, les critères d'inclusion (volontaires, femmes enceintes de plus de 18 ans, enceintes au moment de la vaccination (1^{ère} ou 2^{ème} dose) ou qui ont découvert a posteriori être enceintes au moment de leur vaccination) ainsi que des fiches d'accord à télécharger sur le site de l'ANSM et à adresser au CRPV de Lyon. Les CRPV de Lyon ou Toulouse contacteront alors la patiente, lui adresseront une notice d'information précisant les conditions de participation à l'étude, celles de protection des données personnelles et les aspects éthiques et réglementaires concernant cette étude et un suivi sera organisé avec les modalités de recueil d'informations.

Une étude qui vient tout juste d'être publiée confirme les risques importants liés au développement d'une infection COVID-19 chez la femme enceinte. Cette étude portant sur des naissances chez des patientes infectées par la COVID-19 lors de la 1^{ère} vague épidémique mettait en évidence un excès très significatif de prématurités, de pré-éclampsies et d'éclampsies sévères, d'HTA gravidique.

ANSM. COVID-19. Vaccins et femmes enceintes. 12/2/21 mis à jour le 10/12/21.

ANSM. Femmes enceintes vaccinées contre le COVID-19 : Qu'est ce que l'étude COVACREG. Fiche d'information. Mai 2021.

Epelboin S et coll. Obstetrical outcomes and maternal morbidities associated with COVID-19 in pregnant women in France : a national retrospective cohort-study. PLOS Medecine on-line le 30/11/21.

II - LA SEMAINE DE PHARMACOVIGILANCE DES HAUTS DE FRANCE. Vidéo-Présentations consultables en ligne

Comme l'an passé, pour les mêmes raisons de crise sanitaire, ont été présentées les actualités sur les risques liés aux médicaments et leur bon usage, non pas en présentiel comme depuis de nombreuses années avec les Journées Régionales de Pharmacovigilance d'Amiens et de Lille, mais sous la forme de vidéo-présentations en commun entre les deux CRPV de Lille et d'Amiens ainsi que du CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) des Hauts-de-France (**2^{ème} semaine de pharmacovigilance des Hauts de France**) du 15 au 19 novembre 2021.

Ces présentations peuvent être vues sur you tube : https://www.youtube.com/channel/UCeN2i4_rTQpvLid4KAXMQ

J. Béné du CRPV de Lille a présenté une évaluation du risque **d'arthralgies sous anticoagulants oraux directs (AOD)**. Ce risque, déjà évoqué sous AVK (en l'absence d'hémorragie intra-articulaire), a également été mis en avant pour l'un des AOD, le rivaroxaban (Xarelto®), à la suite de données issues de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) ainsi que de celle de l'OMS. Ce risque est, du reste, mentionné dans le RCP du rivaroxaban (douleurs des extrémités et/ou douleurs dorsales). On retrouve par ailleurs dans la littérature 2 cas de

polyarthrite inflammatoire avec l'apixaban. Le CRPV de Lille a analysé dans la BNPV les cas d'effets indésirables classés « troubles des articulations sans hémorragie », en excluant les cas où d'autres médicaments sont également imputables ou ont une autre cause potentielle. 42 cas ont été retenus concernant en premier lieu le rivaroxaban (2/3 des cas), mais également le dabigatran (Pradaxa®) et l'apixaban (Eliquis®). Au total, il convient de savoir évoquer le rôle potentiel des AOD lors de la survenue d'arthralgies sans autre étiologie retrouvée.

B. Batteux et A Nowak du CRPV d'Amiens ont présenté une étude sur les **effets indésirables maternels, foetaux et néonataux associés à la prise pendant la grossesse de bDMARDs** (biologic disease modifying anti-rheumatic drugs) qui sont pour la plupart d'entre eux des anticorps monoclonaux IgG, dont on sait qu'ils traversent la barrière placentaire. Cette évaluation est d'autant plus justifiée que les maladies auto-immunes inflammatoires sont relativement prédominantes chez les femmes et peuvent faire l'objet de poussées au cours de la grossesse. L'étude basée sur les données de la base de pharmacovigilance de l'OMS (Vigibase) était de type dit de disproportionnalité (cas/non cas). Les résultats de cette étude sont **rassurants en ce qui concerne les anti-TNF α** (surrisque limité de prématurité, de recours à la césarienne, d'HTA gravidique, de pré-éclampsie avec un rôle possible pour ces complications de la pathologie inflammatoire elle-même) sans risque objectif de malformation congénitale. Il en est de même pour le tocilizumab, le bélimumab, le sécukinumab et l'ustekinumab. Pour **les anti-interleukine1** (anakinra, canakinumab) on retrouve un **surrisque à la naissance de troubles musculosquelettiques**. Idem pour **l'abatcept** avec, pour ce dernier, des troubles neurologiques néonataux. Ces résultats sont à prendre en considération même s'ils posent la question de la relation de la causalité (rôle du médicament ou de la pathologie justifiant sa prise?). Ils sont en fait insuffisants pour ne pas permettre la poursuite des bDMARDs chez la femme enceinte et justifient des études prospectives de cohortes.

D. Staumon (Service de Dermatologie du CHU de Lille) et S. Gautier (CRPV de Lille) ont présenté la notion encore mal connue du risque **d'addiction aux dermocorticoïdes** (également appelé **syndrome de la peau rouge**). Cette mise au point faisait suite à un cas survenu après un traitement très prolongé en dermocorticoïdes par crèmes de désionide (Tridenosit®) et de diflucortolone (Nérisone®) avec apparition à l'arrêt de ces traitements

de peau rouge, desquamation, prurit... très invalidants.

Des cas comparables ont été maintenant largement rapportés dans la littérature. Il s'agit en pratique d'une dépendance aux effets des dermocorticoïdes, lesquels sont anti-inflammatoires, vasoconstricteurs, antiprolifératifs, immunosupresseurs... effets à l'origine de leurs indications comme la dermatite atopique, le psoriasis, le lichen plan... Le tableau clinique survient le plus souvent **quelques jours après l'arrêt d'un traitement prolongé**, éventuellement à des **posologies excessives** (au niveau de la dose appliquée sur la peau) avec, le plus souvent, un **effet très négatif sur la qualité de vie**. Un message vient tout récemment d'être diffusé par l'agence britannique du médicament (MHRA) sur ce risque. En Asie du Sud Est, ce risque semble très important en rapport avec des utilisations abusives en termes de doses et surtout de durée du traitement.

S. Liabeuf du service de pharmacologie d'Amiens a présenté au nom du groupe CKD-REIN une évaluation des **risques rénaux associés à la prise d'IPP** (inhibiteurs de pompes à protons) **par les patients présentant une maladie rénale chronique avant dialyse** (stades 3 et 4). Cette évaluation (la première sur ce type de patient) se justifie par la **très large et croissante utilisation des IPP** souvent hors indication thérapeutique et, pour laquelle, l'utilisation au long cours peut être à l'origine d'effets indésirables maintenant bien identifiés (hypomagnésémie, atteintes pulmonaires, fractures, risque rénal). Le risque chez les insuffisants rénaux est d'autant plus grand que ces patients sont polymédiqués, ont des altérations du profil pharmacocinétique et pharmacodynamique des médicaments... L'étude repose sur l'analyse de la cohorte prospective (CKD-REIN) de patients au stade 3 et 4 d'IRC suivis d'inclusion dans 40 consultations de néphrologie. Les critères dans cette étude sont la survenue d'insuffisance rénale aiguë (IRA), la progression vers l'insuffisance rénale terminale traitée par dialyse ou transplantation, et la mortalité. Des analyses spécifiques des études de pharmacoépidémiologie ont été menées (incident users, score de propension...). Cette cohorte comprenait 2042 patients sans IPP à l'inclusion et 981 recevant ces médicaments. Le suivi médian étant de 3,9 ans (avec 366 nouvelles prescriptions chez les patients non préalablement traités). Sur cette cohorte, il a été retrouvé une association significative entre prise d'IPP et survenue d'IRA (HR ajusté 2,89, IC 95% 1,91-4,38), de nécessité de recours à la dialyse ou à la transplantation (HR 1,74, IC 95% 1,26-2,40) et de mortalité (HR ajusté 2,42 IC95% 1,73-3,39). Ces résultats sont à prendre en considération car obtenus de façon prospective, mais

avec prudence dans la mesure où il est impossible de conclure à une causalité directe (rôle des motivations de la prise d'IPP?). Au total, tenir compte de ce risque potentiel surtout chez des patients ayant une maladie rénale chronique. L'utilisation régulière de ces médicaments doit être identifiée et réévaluée en tenant compte de leurs indications.

Cette étude a été publiée (Liabeuf S et al Adverse outcomes of proton pump inhibitors in patients with chronic kidney disease : The CKD-REIN cohort study Br J Clin Pharmacol 2021 ; 87 : 2967-2976. doi : 10.1111/bcp.14713).

S. Laville (CRPV d'Amiens) a présenté une étude réalisée sur les données de la cohorte CKD-REIN dont les effets indésirables médicamenteux (EIM) ont été expertisés par le CRPV d'Amiens pour évaluer le **poids des EIM chez les patients insuffisants rénaux chroniques.** Chez ces patients, les risques d'EIM sont plus importants que dans la population générale du fait de modifications des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de nombreux médicaments et de la polymédication liée aux multiples comorbidités dont ils sont atteints. L'analyse a porté sur 3033 patients insuffisants rénaux chroniques (DFG moyen 33 +/- 12 mL/min/1,73m²) inclus entre 2013 et 2016). Ces patients d'âge moyen de 69 ans prenaient en moyenne 8 médicaments (chiffre tendant à être plus élevé chez les patients ayant les DFG les plus bas). Sur un suivi de 2 ans, 536 patients ont eu 751 EIM dont 150 expertisés comme étant graves. Parmi les EIG graves, 32% ont été considérés comme évitables (prescriptions inadaptées, posologies non adaptées au niveau de l'insuffisance rénale...). Les classes thérapeutiques les plus souvent en cause étaient par ordre, les médicaments du système rénine-angiotensine, les anti-thrombotiques et les diurétiques. Les EIM concernaient pour l'essentiel les classes-organes suivantes : rein et voies urinaires, système digestif et troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif. Les facteurs de risque étaient le sexe féminin, les antécédents d'insuffisance rénale aiguë, les pathologies cardiovasculaires associées, un nombre élevé de médicaments, une altération plus marquée de la fonction rénale. Au total, nécessité d'une vigilance accrue pour la prescription médicamenteuse chez ces patients et son suivi.

Ces résultats ont fait l'objet d'une publication: Laville S et al. Adverse Drug Reactions in Patients with CKD. Clin J Am Soc Nephrol 2020, 15: 1090-1102. doi : 10.2215/CJN.01030.120

Annie-Pierre Jonville Bera du CRPV de Tours, présidente de l'Association nationale du réseau des CRPV français a présenté **l'organisation du suivi de la sécurité d'emploi des vaccins anti-Covid**

19 qui a été mise en place en France. Ce suivi correspond à une activité renforcée de pharmacovigilance avec réception des notifications, leur évaluation, celle-ci en urgence pour les cas graves, validation avec échanges avec les notificateurs, enregistrement anonymisé, identification des cas marquants, signaux potentiels à prendre en compte en particulier s'ils sont graves et inattendus, lesquels seront alors transmis sans délai aux CRPV rapporteurs du vaccin concerné et à l'ANSM.

Un certain nombre de CRPV sont au cœur de ce système : des **CRPV coordonnateurs** (Tours et Dijon) et des **CRPV rapporteurs en charge du suivi de l'un des vaccins:**

- pour Comirnaty (Pfizer BioNtech), les CRPV de Bordeaux, Marseille, Strasbourg et Toulouse,
- pour Spikevax (Moderna) ceux de Lille et de Besançon,
- pour Vaxzevria (AstraZeneca) ceux d'Amiens et de Rouen,
- pour le vaccin Janssen ceux de Lyon et de Grenoble.

Ces CRPV sont chargés du suivi en temps réel des événements indésirables du vaccin dont ils sont responsables avec rédaction d'un rapport initialement hebdomadaire, lequel est évalué par un comité de suivi à l'ANSM avec transmission à l'Agence Européenne du Médicament (EMA), synthèse publiée sur le site de l'ANSM et, si nécessaire, mise en place de mesures de réduction du risque et/ou d'études de pharmaco-épidémiologie. Sont particulièrement recherchés des éléments pouvant faire évoquer un lien entre l'effet indésirable et l'injection vaccinale (malaise vagal, tachycardie, élévation tensionnelle dans les suites immédiates de l'injection), un lien avec l'un des composants du vaccin comme ses excipients, à un effet propre de la protéine spike ou de la réponse immunitaire à celle-ci par production de cytokines...

La première vaccination a été faite le 27/12/20. Au 9/11/21, plus de 50 millions de patients ont été vaccinés avec un schéma initial complet. Au 14/10/21, **101 843 cas ont été analysés** (dont 75 % classés non graves, effets locaux et «réactogènes»), **saisis et transmis à l'ANSM par les CRPV (2000 à 3000 cas/semaine)**. Le taux total de notifications pour 1000 injections était de 0,79 pour Comirnaty, 1,22 pour Spikevax, 3,38 pour Vaxzevria et 0,85 pour le vaccin Janssen.

Les EI qui ont été validés par cette surveillance et ajoutés aux RCP des vaccins après évaluation par l'EMA sont par exemple les myocardites et péri-cardites pour Comirnaty et Spikevax et les thrombocytopenies thrombotiques immunitaires avec Vaxzevria et le vaccin Janssen (voir présentation suivante). Des mesures de réduction du risque

peuvent également être prises en compte pour les vaccins à ARN messager, le risque de myocardite aiguë étant plus élevé avec le Spikevax (Moderna) qu'avec le Comirnaty essentiellement chez les patients les plus jeunes, le Spikevax est maintenant recommandé aux plus de 30 ans par la HAS.

Au total, aucun médicament n'a jamais été administré à autant de personnes sur une période aussi courte et autant surveillé avec la possibilité de détecter et valider aussi rapidement des effets indésirables très rares (< 1/100 000). La déclaration stimulée a abouti à un recueil relativement proche de ce qu'il peut être dans un essai thérapeutique ou dans le suivi d'une cohorte (mais sans groupe comparateur). La sollicitation des CRPV a été particulièrement importante (énorme investissement et charge de travail pour eux) et a abouti au repérage et à l'évaluation de signaux en temps réel permettant la mise en place de décisions très rapides.

V. Gras (CRPV d'Amiens) et N. Massy (CRPV de Rouen) ont présenté dans le cadre de la surveillance nationale renforcée d'un des vaccins anti-COVID 19 dont elles sont responsables, le **Vaxzéria (vaccin d'Astra-Zéneca)**, un effet indésirable correspondant à une nouvelle entité clinico-biologique, la **Thrombocytopénie Thrombotique Immunitaire (TTIV)**. Les premiers cas ont été identifiés début mars 2021 en France, en Autriche et au Danemark, ce qui a alors entraîné une suspension temporaire de l'utilisation de ce vaccin dans plusieurs pays dont la France où la reprise de l'utilisation de ce vaccin a été limitée aux personnes âgées de plus de 54 ans, cet EI étant décrit chez des personnes plus jeunes.

Ces TTIV surviennent entre 4 et 30 j après l'injection. Il s'agit de thromboses veineuses de localisation inhabituelle (cérébrales, splanchniques...) et/ou artérielles parfois multi-sites simultanées ou successives. Biologiquement, sont associées à la thrombopénie une baisse du fibrinogène (<2g/l), une augmentation des d-dimères et souvent la présence d'anticorps anti-PF4 dont le rôle apparaît central et qui n'est pas associée à une administration d'héparine. Des recommandations ont été faites: pas d'administration de plaquettes, d'héparine, privilégier à la phase aiguë l'argobatran, avec relais par fondaparinux, danaparoiide, bivaluridine ou anticoagulants oraux directs. Le nombre de cas enregistrés en France était de 29 cas pour 7 792 389 doses injectées (0,37/100 000 doses). Aucun cas n'a été rapporté en France depuis fin juillet 2021. Quelques cas ont aussi été rapportés avec le vaccin Janssen, aucun avec les vaccins à ARN messager qui sont maintenant ceux recommandés (en disponibilité suffisante).

D'autres signaux ont été rapportés avec le Vaxzéria pendant sa surveillance dont certains ont été ajoutés à son RCP: syndrome de Guillain-Barré, paralysie faciale, syndrome de fuite capillaire, urticaire, angioedèmes et récemment thrombopénie immunitaire. A noter que les thromboses sous Vaxzéria sont très nettement plus rares que celles observées lors des infections Covid-19.

R Frepel du CRPV de Lille a fait état de cas **d'hémorragies intra-alvéolaires (HIA) associés à la prise de cannabis et survenues en post-opératoire dans les suites d'une anesthésie utilisant des agents halogénés**. Il s'agissait de deux cas avec hémoptysie. A cette occasion, a été réalisée une revue de la littérature retrouvant 4 cas décrits et une interrogation de la BNPV (1 cas). Le risque d'HIA est décrit pour les effets toxiques du cannabis qui paraît favoriser la bronchodilatation, la survenue des lésions de l'épithélium bronchique des lésions inflammatoires des voies aériennes supérieures... Il peut exister un effet additif avec certains effets des anesthésiques halogénés tels l'isoflurane, le sévoflurane... Malgré le faible taux de cas rapportés jusqu'à maintenant, la vigilance s'impose du fait de l'augmentation de la consommation de cannabis et de l'arrivée du cannabis thérapeutique.

T Mernissi en association avec le CRPV et le laboratoire de pharmacologie-toxicologie d'Amiens a présenté une série de **4 cas** d'adolescents migrants clandestins admis en réanimation pour troubles majeurs de la conscience dans un contexte de **poly-intoxication volontaire**. Ils déclaraient avoir consommé du **clonazépam**, de la **prégabaline** et des **stupéfiants**. Des analyses pour criblage puis identification et dosage ont été réalisées sur des prélèvements urinaires, sanguins (par méthode immunologique et LC/MS-MS) retrouvant dans les 4 cas la présence de clonazépam (dont 1 à un niveau nettement suprathérapeutique avec au moins dans 3 cas la détection de cannabinoïdes et dans 1 cas celle de prégabaline). L'évolution de ces cas a été favorable. La **polyconsommation de psychotropes et de stupéfiants** est de plus en plus reconnue avec un phénomène émergent. C'est le cas en particulier de celle associant au plan des psychotropes, clonazépam et de prégabaline (ce dernier ressort maintenant comme étant le médicament détourné le plus impliqué). Cette série de cas confirme donc l'existence d'utilisations détournées (à des fins d'anxiolyse, d'euphorie, de « défonce »...) de clonazépam, de prégabaline en association avec la prise de cannabis. Outre l'utilisation abusive de ces molécules et ses conséquences pour la santé, se pose la question du risque de dépendance, l'arrêt de la prise d'une de ces molécules

après utilisation prolongée étant à l'origine de syndromes de sevrage pouvant être sévères.

C Potey du CEIP des Hauts-de-France a présenté une série de cas illustrant le risque d'**interaction médicamenteuse entre cannabis thérapeutique et clobazam** (Urbanyl®). Cette présentation a fait état de 5 cas d'interaction cannabidiol (Epidyolex®) – clobazam. Ces médicaments étaient utilisés chez des enfants et adolescents (2–15 ans) traités pour une épilepsie pharmacorésistante, un syndrome de Lennox-Gastaut ou un syndrome de Dravet. L'association des deux médicaments était responsable de somnolence évoluant vers une sédation marquée avec hypotonie dans 2 cas, et dans tous les cas la mise en évidence de concentrations excessives du métabolite actif du clobazam, le N-desméthyl clobazam. Cannabidiol et clobazam ont des voies métaboliques communes et leur association aboutit à une majoration importante de leur métabolite actif. Il s'agit donc d'une interaction pharmacocinétique mais cette interaction est également pharmacodynamique (effets sédatifs communs, action directe ou indirecte comme agoniste GABA A).

A Garrat du CAPTV (Centre Anti-Poison et de Toxicovigilance) de Lille pour les Hauts de France a fait état d'une collaboration étroite avec la pharmacovigilance en ce qui concerne le chapitre sensible des **erreurs médicamenteuses** (EM). Les définitions de celles-ci sont nombreuses. Celle reconnue au niveau international est la suivante : événement évitable lié à une utilisation inappropriée du médicament pendant que celui-ci est sous contrôle du professionnel de santé du patient ou du consommateur.

Les mécanismes sont très variés (omission, dosage utilisé, posologie ou concentration, forme galénique, technique d'administration, au moment de celle-ci, erreur de produit, de suivi, utilisation de médicament périmé, détérioré, problèmes de composition, étiquetage, conditionnement...). Certaines erreurs sont classées « never events », événements qui ne devraient jamais se produire du fait de leur conséquences potentiellement graves (ex avec insuline, anticoagulants...).

Les erreurs médicamenteuses sont initialement signalées pour l'essentiel aux CAP qui en informent ensuite les CRPV, lesquels les analysent et si des mesures de prévention peuvent être proposées, les transmettent à cette fin à l'ANSM qui pourra décider de les mettre en place (modifications du RCP, des modalités de prescription, du conditionnement...). Une analyse des cas enregistrés pendant 2 mois au CAP de Lille montraient que ceux-ci éma-

naient initialement de la famille ou de l'entourage du patient ou directement de celui-ci, les autres provenant d'officines ou de cabinets médicaux. Etaient les plus concernés les enfants et les personnes âgées. Il s'agissait d'erreurs de dosage, de forme galénique utilisée, de posologie, de moment d'administration, d'omission... Etaient plus volontiers concernés les petits conditionnements en particulier unidoses avec des exemples d'erreurs entre sérum physiologique et borax-acide borique, entre vitamine D et huile essentielle...

Au total, les erreurs constituent un problème de santé publique dont il est de plus en plus pris conscience et pour lesquelles des procédures visant à les éviter se déploient.

L. Carton du CEIP-A (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance) des Hauts-de-France à Lille a présenté les **Actualités 2021 sur l'Addictovigilance**. Après avoir rappelé les missions des CEIP-A (renseigner sur les potentiels d'abus de substances psychotropes hors alcool et tabac, identifier et évaluer les cas qui lui sont notifiés pour proposer des mesures d'évitabilité à prendre), elle a présenté quelques points d'actualité dans ce domaine :

- **2021 est l'année de mise en œuvre de l'expérimentation du cannabis médical** portant sur le THC (tétra-hydrocannabinol) et surtout le CBD (cannabidiol), lesquels peuvent être obtenus à partir du cannabis mais également par synthèse. Ces molécules présentent un risque important d'interaction (voir présentation précédente) car métabolisés via les cytochromes P450. Les indications expérimentées sont des douleurs réfractaires, des épilepsies pharmacorésistantes, des phénomènes de spasticité liée à la sclérose en plaques des soins de support en oncologie...Le but est d'en savoir davantage et en situation réelle de l'efficacité et de la sécurité d'emploi dans des indications déjà validées et d'en savoir plus sur les risques d'interactions médicamenteuses (toutes, a priori, non encore reconnues)

- L'actualité concerne également le **protoxyde d'azote**, gaz aussi connu sous le nom de gaz hilarant, stocké dans des cartouches et des bonbonnes et d'utilisation détournée avec transfert dans un ballon de baudruche pour obtenir de façon quasi instantanée euphorie, désinhibition, rires incontrôlés, sensation de « flottement » et anxiolyse, ces effets ne durant que quelques minutes d'où la répétition des prises. Des troubles graves peuvent survenir (en nette augmentation depuis 2019), soit immédiats (brûlures par le froid dégagé par le gaz, hypoxie, troubles respiratoires avec perte du réflexe de la toux, cardiaques et psychiques avec conduites à risque pouvant être responsables

d'AVP...), soit après une utilisation répétée (anémie, troubles neuropsychiques, thromboses, troubles du rythme). Une loi adoptée en juin 2021 interdit la vente aux mineurs et soumet à des amendes les cas d'incitation d'un mineur à cette consommation.

- Le **méthylphénidate** n'était indiqué jusque maintenant que dans les troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) de l'enfant. Il peut maintenant l'être chez l'adulte avec prescription possible par un médecin spécialiste hors hôpital

Actualités 2020-2021 de pharmacovigilance.

Comme tous les ans à Amiens, ont été présentés les faits les plus marquants de l'année écoulée dans le domaine de la pharmacovigilance (par C Nazoiri et J Moragny).

Parmi les thèmes de cette revue novembre 2020-octobre 2021,

- Suite et fin de la **saga Baclocur** (baclofène 10, 20 et 40 mg) pour le traitement de l'alcoolodépendance dont l'AMM a été restaurée par le conseil d'Etat. Fin de la RTU pour les autres spécialités.
- Mise à jour des fiches d'aide à dispensation en officine des **vasoconstricteurs oraux utilisés en cas de rhume** dont certains disponibles sans prescription médicale et fiche de conseil et prévention à remettre aux patients avec durée de prise maximale de 5 jours, description des effets indésirables en particulier cardiovasculaires justifiant une consultation médicale immédiate et recherche d'interactions médicamenteuses (autres médicaments vasoconstricteurs, dérivés de l'ergot de seigle, IMAO A sélectif...).
- Risque multiplié par 2 de **valvulopathie réurgitante sous fluoroquinolones administrés par voie systémique** avec risque plus important si HTA, maladie des valves, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Behcet.
- Rappel des règles de **bon usage de l'isotrétinoïne comme traitement de l'acné** du fait de son risque **tératogène** majeur et des **troubles dépressifs**. Il est recommandé qu'avant la 1^{ère} prescription, une consultation d'information sur les risques de ce traitement soit réalisée et que lors de la consultation de prescription des femmes en âge de procréer, soit confirmée la bonne compréhension par la patiente des risques en cas de grossesse et de la vérification du caractère approprié de la contraception (et de la **prescription systématique de contraception d'urgence et utilisation de préservatifs**).

- **Modifications des conditions de prescription et de délivrance de la prégabaline** (Lyrica®) du fait d'une augmentation importante des cas de mésusage (utilisation détournée à des fins récréatives en association à d'autres substances psycho-actives, ordonnances falsifiées, hospitalisations pour complications cliniques essentiellement neurologiques et psychiatriques, troubles du rythme, troubles respiratoires). La nécessité s'est imposée du recours pour la prescription à des **ordonnances sécurisées** avec seulement 5 renouvellements d'ordonnance possibles (traitement pour 6 mois au maximum) et **nécessité d'une nouvelle prescription en cas de poursuite du traitement**.
- Nécessité de renforcer les **recommandations de bon usage du tramadol** dont la durée maximale de prescription a été réduite à 12 semaines (auparavant 12 mois). Le mésusage de cet antalgique opioïde est en effet important (avec augmentation de consommation, ordonnances falsifiées et 1^{ère} cause de décès associés à la prise d'antalgiques...). Rappel, le tramadol n'est pas indiqué dans le traitement de la migraine. Nécessité d'une baisse posologique progressive des doses pour l'arrêt du traitement.
- Dispositif compte-gouttes du **Laroxyl®** remplacé par seringue doseuse pour éviter la survenue d'erreur médicamenteuse. Il convient donc de remplacer le nombre de gouttes pour la forme solution buvable par le nombre de mg (1 goutte = 1 mg).
- Nécessité de mieux informer les femmes vis-à-vis du **risque de méningiome associé à la prise de nomégestrol et chlormadinone** (Lutényl®, Lutéran® et leurs génériques) avec remise d'un document expliquant ce risque dont il est tenu compte pour la prescription limitée à des situations de dernier recours et le rythme de réalisation des IRM cérébrales, avant traitement si facteur de risque puis systématiquement au bout d'un an, 5 ans puis tous les 2 ans.
- **Tensions d'approvisionnement et rupture de disponibilité de médicaments** avec l'exemple du **losartan** (du fait de la mise en évidence d'une impureté dans certains lots). Le losartan peut être substitué par le pharmacien par un autre sartan (en suivant un tableau d'équivalence). Il est demandé aux prescripteurs de ne plus initier de traitement à base de losartan seul ou en association à l'hydrochlorothiazide.
- **Arrêt de commercialisation de l'ulipristal** (Esmya®) à la suite de cas d'atteinte hépatique sévère. Retrait ne concernant pas la

forme d'ulipristal à 30 mg utilisée pour la contraception d'urgence (Ellaone®).

- Alerte vis-à-vis du risque de **surdosage en vitamine D chez l'enfant** lorsque celle-ci est apportée par des **compléments alimentaires**. Privilégier la forme médicament.
- Les **spécialités de fer injectable** (Ferinject®, Venofer®) ne sont pas **interchangeables**.
- Concernant **deux médicaments de la sclérose en plaques**,
 - o nécessité (en raison de cas **d'insuffisance hépatique aiguë sévère**) d'un bilan **hépatique régulier** lors des traitements par fingolimod (Gilenya®).

- o Cas de **LEMP** (leucoencéphalopathie multifocale progressive) sous diméthyle fumarate (Tecfidera®) dans un contexte de lymphopénie légère.

- **Arrêt de commercialisation de la forme gélule d'olaparil (Lynparza®)** en raison du risque d'erreurs médicamenteuses liée à l'existence de 2 formes galéniques différentes et non substituables l'une par l'autre.
- **Modification de l'étiquetage** des spécialités de **kétamine** pour réduire le risque d'erreur.
- Mise en garde sur les **risques d'acidocétose et de gangrène de Fournier** avec la dapaglifozine nouveau médicament du diabète de type 2 (indication tout récemment élargie à l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite).

III- PANCRÉATITES AIGÜES ET INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION

Une étude canadienne a évalué ce risque déjà signalé essentiellement sous la forme de cas cliniques et de quelques données épidémiologiques limitées. Dans ce but, ils ont utilisé la base de données britannique CPRD (Clinical Practice Research Datalink). Ont été comparés, dans une première cohorte, des patients chez qui avait été initié un traitement par IEC entre 1998 et 2018 et des patients chez qui avait été instauré pendant la même période un traitement par antagonistes calciques de type dihydropyridine. Une comparaison similaire était réalisée pour les antagonistes de récepteurs de l'angiotensine (ARA 2) versus dihydropyridine. L'étude a concerné 304 083 nouveaux utilisateurs d'IEC et 29 160 nouveaux utilisateurs d'ARA 2. Etaient exclus de ces cohortes les patients ayant des pathologies pouvant être à l'origine de pancréatites aiguës.

Il est retrouvé dans cette étude une augmentation d'amplitude limitée mais significative du nombre de pancréatites aiguës sous IEC (hazard ratio à 1,45, IC 95 % : 1,15 - 1,83), cette augmentation

n'étant pas retrouvée avec les ARA 2 (HR à 0,88, IC 95 % : 0,60 - 1,31). L'augmentation de ce risque est le plus marqué entre 12 et 24 mois après la mise en route du traitement. Le mécanisme expliquant ce risque de pancréatite n'est pas clair. L'hypothèse est celle de phénomènes localisés d'angioedème à l'origine d'obstruction du canal pancréatique. Il existe des données en faveur d'un rôle potentiel de la bradykinine dans la survenue de poussées aiguës de pancréatite.

Ce risque paraît minime par rapport aux bénéfices de l'utilisation d'IEC. En cas de survenue de pancréatites, il peut être envisagé de remplacer l'IEC par un ARA 2 comme suggéré par les auteurs de cette étude.

Rouette J et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of acute pancreatitis. A population-based cohort study. Drug Safety : 29 Oct 2021. Available from : [URL:https://doi.org/10.1007/s40264-021-01128-1](https://doi.org/10.1007/s40264-021-01128-1)

IV- SYNDROMES DE SEVRAGE AUX ANTIDÉPRESSEURS. LES QUELS SONT LES PLUS A RISQUE ?

L'équipe du CRPV de Toulouse a réalisé une étude sur les données de la base OMS de pharmacovigilance (Vigibase) qui regroupe plus de 26 millions d'effets indésirables médicamenteux pour répondre à cette question. Cette étude de disproportionnalité portant sur les années 1988-2020 recherchait pour 15 antidépresseurs (inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS), inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) et antidépresseurs atypiques, des cas pouvant être liés à un syndrome de sevrage et dans

un second temps faisait l'objet d'une comparaison avec les antidépresseurs tricycliques (imipraminiques). Les syndromes de sevrage peuvent se manifester par des vertiges, des nausées, des douleurs abdominales, des tremblements, des sensations de léthargie, de l'anxiété, des attaques de panique, de l'agressivité, des perceptions sensorielles inhabituelles, des paresthésies...

Ont été retenus 15 507 cas étiquetés syndromes de sevrage sous ces 15 antidépresseurs sur 338 498 effets indésirables rapportés avec ces médicaments. Les cas étaient davantage des femmes que des hommes (2,9 fois plus) surtout âgés de 18 - 44 ans (par rapport aux patients d'âge > 75 ans). Le délai moyen de survenue de ces syndromes de sevrage était plus court avec les antidépresseurs ayant les demi-vies les plus courtes (1 contre 2 jours en moyenne). Le syndrome était surtout retrouvé 5,4 fois plus fréquemment avec les antidépresseurs à demi-vie courte.

Sur les 15 antidépresseurs évalués, le risque de syndrome de sevrage était le plus élevé avec la paroxétine (Déroxat®, Divarius®...), risque x par 3,06 par rapport à l'ensemble des antidépresseurs, suivi de la venlafaxine (Effexor®) x 2,11 et de la duloxétine (Cymbalta®) x 2,01. Le risque le plus faible était retrouvé par la vortioxétine (Brintellix®) et l'agomélatine (Valdoxan®), la fluoxétine (Prozac®,...) et la milnacipran (Ixel®) pouvant s'expliquer entre autres par une baisse lente de leurs concentrations plasmatique ou celle de leur métabolite actif (demi-vie 7 jours pour la fluoxétine, 30 jours pour son métabolite).

Pour l'ensemble de ces antidépresseurs, le risque apparaît globalement plus important qu'avec les antidépresseurs imipraminiques mais ceux-ci sont à réserver au traitement de 2^{ème} ou 3^{ème} intention

après échec des autres antidépresseurs du fait de l'importance de leurs effets indésirables.

Au total, **savoir évoquer ce risque, éviter les traitements prolongés et à doses élevées, prévoir une période de réduction progressive des doses avant l'arrêt** du traitement, **informer les patients de ce risque** (pas d'interruption brutale de leur part).

Quilichini JB et coll. Comparative effects of 15 antidepressants on the risk of withdrawal syndrome : A real-world study using the WHO pharmacovigilance database. Journal of Affective Disorders 2022 ; 297 : 189-193. Disponible par voie électronique doi:10.1016/j.jad.2021.10.041

REFLETS DE LA LITTÉRATURE

AGOMELATINE (Valdoxan®)

Atteinte hépatique

Cas chez une patiente âgée de 32 ans recevant ce médicament pour troubles du sommeil depuis 7 mois lorsqu'un bilan biologique mettait en évidence une discrète augmentation des transaminases (ALT : 1,5 N). Au 9ème mois de traitement, élévation cette fois nette des transaminases (> 10 N) avec hyperbilirubinémie. Pas de prise d'alcool ou d'autres médicaments. Le traitement par agomélatine est alors interrompu. Normalisation du bilan hépatique dans le mois qui suit. Observation particulière par le fait que l'atteinte hépatique était de survenue tardive (cas habituellement rapportés seulement les premières semaines).

Srifuengfung M et al. Late onset of serious agomelatine-induced liver injury. Sleep Medicine. oct 2021;122(86).

AMIODARONE (Coronarone®)

Pneumopathie intersti-

tielle de diagnostic tardif
Patiente âgée de 83 ans sous de nombreux médicaments pris au long cours dont amiodarone depuis 16

mois qui présente une altération marquée de l'état général avec dyspnée d'aggravation progressive associée à une désaturation. A l'examen, murmure bilatéral et symétrique avec râles crépitants, tachypnée. Au scanner, lésions bilatérales en verre dépoli en plage avec réticulation intralobulaire jugée compatible avec une Covid-19 malgré test RT-PCR nasopharyngé négatif. Ce diagnostic est retenu. Deux mois plus tard, devant la persistance de la pneumopathie avec dyspnée, le diagnostic est rediscuté d'autant que des anomalies radiologiques sont retrouvées sur un scanner réalisé quelques mois plus tôt et c'est alors seulement que la possible responsabilité de l'amiodarone est évoquée et que ce traitement est interrompu. Evolution favorable de l'atteinte pulmonaire dans les mois qui suivent. Exemple de sous-diagnostic de pathologie iatrogène médicamenteuse. *Vasseur M et al. Pneumopathie médicamenteuse ou liée à la COVID-19 : un train peut en cacher un autre ! Therapies. juill 2021;76(4):374 -377. DOI :10.1016/j.therap.2021.03.001*

ATEZOLIZUMAB

(Tecentriq®)

Pleuro-pneumopathie

Rapportée chez une patiente âgée de 66 ans traitée pour cancer du poumon à petites cellules avancé. Après 2 mois de traitement d'entretien par atézolizumab seul, survenue de dyspnée. Abondant épanchement pleural avec 750 ml de liquide retiré par ponction pleurale, liquide exsudatif à prédominance lymphocytaire et avec 13 % d'éosinophiles. A la biopsie pleurale, aspect de réaction inflammatoire chronique avec réaction d'hyperplasie mésothéliale (et sans cellule néoplasique). Nécessité de répéter les ponctions pleurales. *Lin J, Sabath BF, et al. Chronic Pleuritis and Recurrent Pleural Effusion After Atezolizumab for Small Cell Lung Cancer. Am J Case Rep [Internet]. 27 août 2021 [cité 14 déc 2021];22. Disponible sur: <https://www.amjcaserep.com/abstract/index/idArt/933396> DOI :10.12659/AJCR.933396*

CEFIXIME (Oroken®, ...)

Dermatose à dépôts linéaires d'IgA

Cas rapporté chez une pa-

tiente de 27 ans sans antécédent d'allergie, traitée une dizaine de jours plus tôt par céfixime pour une infection des voies aériennes supérieures. Hospitalisée du fait de la survenue diffuse de bulles cutanées avec prurit et initialement des vésicules au niveau des extrémités des membres qui se sont ensuite étendues sur tout le corps. A l'examen, vésicules et bulles de 0,5 - 1,5 cm surtout au niveau de la face de la paume des mains, la plante des pieds, les avant-bras ainsi qu'au niveau muqueux à l'intérieur de la bouche, au niveau de la langue, du palais... avec des érosions localisées. Diagnostic de dermatose à dépôts linéaires d'IgA au niveau de la jonction dermo-épidermique. Evolution favorable sous initialement corticothérapie locale. *Sil A et al. Cefixime-induced linear IgA bullous dermatosis: a rare cause of mucocutaneous bullous eruption in a patient on hemodialysis. International Journal of Dermatology. janv 2021;*

CEFOTAXIME

Insuffisance rénale aiguë; troubles neurologiques

Cas tiré d'une série rétrospective concernant des patients traités par céfotaxime pour une mé-

ningite à *Streptococcus pneumoniae* et chez qui avaient été réalisés des dosages de céfotaxime. Dans ce cas est survenue une insuffisance rénale aiguë et une dégradation de l'état neurologique avec anomalies EEG. Les concentrations plasmatiques et dans le LCR étaient alors élevées justifiant l'arrêt du traitement permettant l'amélioration de l'état neurologique.

Le Turnier P et al. CSF concentration of cefotaxime in adult patients with pneumococcal meningitis: a multicentre retrospective study. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 12 août 2021;76(9):2352 - 2355.

DOI :10.1093/jac/dkab191

CELECOXIB (Célébrex®)

Réaction anaphylactique

Chez une patiente âgée de 66 ans qui avait présenté 3 ans plus tôt des phénomènes de prurit après prise de célécoxib. Depuis, elle recevait épisodiquement lors de manifestations douloureuses de l'ibuprofène. Pas de reprise de célécoxib pendant 3 ans jusqu'à une prise de 100 mg avec dans l'heure suivante prurit du scalp et des mains, gêne laryngée, macroglosie, dysphonie. Résolution de la symptomatologie en quelques heures. Mise en évidence de taux élevés de

tryptase (retrouvés nettement plus bas quelques jours plus tard). Intradermoréaction à une solution de célécoxib très positive. *Blumberg M. Anaphylactic reaction to celecoxib with elevated serum tryptase and positive drug skin test. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. nov 2020;125(5):S54. DOI :10.1016/j.anai.2020.08.173*

FLUCLOXACILLINE

Néphropathie interstitielle aiguë

Rapportée chez un patient traité pour endocardite à *Staphylococcus aureus*. Au bout de 2 semaines de traitement (alors que le bilan des marqueurs d'inflammation évoluait favorablement), il est constaté une dégradation de la fonction rénale sans modification de volémie. Mise en évidence d'une néphropathie tubulo-interstitielle. Arrêt de la flucloxacilline remplacée par de la téicoplanine avec amélioration progressive de la fonction rénale.

Parente CS et al. Diagnostic challenge: an atypical presentation of infective endocarditis. BMJ Case Rep. janv 2021;14(1):e239994.

DOI :10.1136/bcr-2020-239994

LEVOFLOXACINE

(Tavanic®,...)

Dissection de l'artère vertébrale

Deux cas chez des patients âgés de 45 et 66 ans. Survenue respectivement au bout de 8 et 12 jours de traitement par lévofloxacine orale chez l'un des patients, i.v. chez l'autre, de douleurs de survenue brutale au niveau de la nuque avec dans un cas hémiparésie. Diagnostic de dissection d'une artère vertébrale par IRM. Conséquence attribuable à des troubles de la synthèse de collagène et d'élastine pouvant expliquer également d'autres effets indésirables bien connus des fluoroquinolones : tendinopathies, atteintes rétinienne.... Information en 2018 sur le risque de survenue d'anévrisme et de dissection aortique sous fluoroquinolones par voie systémique ou inhalée (avec mise à jour du document en avril 2021) avec des restrictions à l'utilisation de cette classe d'antibiotique (voir VigipharmAmiens de novembre 2018). Harada T et al. Vertebral Artery Dissection after Exposure to Levofloxacin: A Report of Two Cases. *Intern Med.* 1 sept 2021;60(17):2863-2865. DOI:10.2169/internalmedicine.6736-20

MINOCYCLINE

(Mynocine®,...)

Pigmentation cutanée et... vasculaire

Cas d'un patient âgé de 72 ans traité par minocycline pour une ostéomyélite à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline et qui présentait une pigmentation cutanée bleuâtre. Ce patient a dû bénéficier d'une endarteriectomie carotidienne. Lors du geste chirurgical pour la réalisation de celle-ci, le chirurgien constate que la bifurcation carotidienne et l'artère de la carotide interne proximale au niveau de la zone d'athérome sont pigmentées, bleuâtres. Cette pigmentation apparaît particulièrement marquée au niveau de la surface intimale sans autre anomalie (pas de signe de dissection). Au niveau de la plaque d'athérome, mise en évidence à l'examen histologique de dépôts de pigment noir. Le traitement par minocycline a été interrompu et progressivement la pigmentation cutanée s'est atténuée. Say PR et al. Hyperpigmentation of an atherosclerosis carotid artery plaque in a patient on chronic suppressive minocycline therapy. *Annals of Vascular Surgery.* 2021;75:533 et 533.e4.

PIPERACILLINE/TAZ

OBACTAM

(Pipérilline®)

Anémie hémolytique

Patient de 77 ans pris en charge pour des complications infectieuses d'une dilatation des bronches (colonisation par *Pseudomonas aeruginosa*). Prises en charge antérieures pour épisodes infectieux dont plusieurs traités par piperacilline-tazobactam. Cette fois, à nouveau administration de ce même antibiotique. Au bout de 6 jours de traitement, asthénie et ictère. Chute de l'hémoglobine avec réticulocytose et sphérocytose. Hyperbilirubinémie, test de Coombs direct positif et confirmation d'anémie hémolytique à la ponction-biopsie médullaire. Rôle de l'antibiotique suspecté. Evolution favorable après arrêt du traitement et corticothérapie (ainsi que des transfusions initiales). Identification ultérieure de la présence d'anticorps dépendant du médicament en cause. Gerhardy B et al. Piperacillin-tazobactam-induced haemolytic anaemia after multiple courses of therapy. *Intern Med J.* mars 2021;51(3):458-458. DOI:10.1111/imj.15243

RABEPRAZOLE (Pariet®,...)

Polypose gastrique

Associée à une hypergastrinémie chez une patiente âgée de 83 ans traitée au long cours par cet IPP pour un reflux gastro-oesophagien (et par ailleurs suivie pour une cirrhose). Mise en évidence à l'occasion d'une endoscopie digestive, de l'apparition de plusieurs formations à type de polypes rougeâtres sur la grande courbure de l'estomac ainsi qu'au niveau du fundus. Mise en évidence d'une gastrinémie élevée à jeun. Un an plus tard, une nouvelle endoscopie met en évidence une multiplication du nombre des polypes gastriques avec majoration de leur taille. Résection endoscopique des plus importants. Trois mois plus tard, hospitalisation en urgence pour hématomèse. L'endoscopie montre que l'origine du saignement se trouve au niveau des polypes restants ainsi que de nouveaux polypes réapparus récemment. La relation est alors faite avec la prise d'IPP au long cours par le biais d'une hypergastrinémie à nouveau confirmée. Le traitement IPP est alors interrompu (remplacement par anti-H2). A distance, il est mis en évidence une disparition des polypes. *Yasugi K et al. Disappear-*

ance of Gastric Hyperplastic Polyps after the Discontinuation of Proton Pump Inhibitor in a Patient with Liver Cirrhosis. Case Rep Gastroenterol. 18 févr 2021;15(1):202-209. DOI:10.1159/000511885

SERTRALINE (Zoloft®,...)

Toxicité rétinienne. Maculopathie

Série de 3 cas chez des patientes âgées de 27 à 68 ans. Après des délais variables de traitement (4 semaines à plusieurs années), troubles de vision centrale avec difficultés de focalisation, céphalées. Diagnostic posé par tomographie en cohérence optique (OCT). Evolution favorable dans les mois suivant l'interruption du traitement. Les principaux médicaments responsables potentiels de maculopathies sont l'hydroxychloroquine et, à un moindre degré, les corticoïdes, le tamoxifène, la déféroxamine et les interférons. *Javidi H et al. Presumed sertraline-associated maculopathy: a case series. Ophthalmology and Therapy. juin 2021;2(10):359-361. DOI:10.1007/s40123-021-00340-7*

USTEKINUMAB (Stelara®)

Dermatose pustuleuse

Chez un patient âgé de 51 ans traité pour une maladie

de Crohn, introduction d'un traitement par ustékinumab après échec de traitements anti-TNF α et méthotrexate. Amélioration nette de la maladie de Crohn après injection i.v. d'ustékinumab mais apparition 5 semaines après celle-ci d'une éruption pustuleuse généralisée. Evolution favorable spontanée une semaine plus tard. Ultérieurement, il est décidé d'introduire un traitement d'entretien par ustékinumab s.c. Amélioration nette de la symptomatologie digestive mais 4 semaines après l'injection, réapparition d'une éruption pustuleuse surtout au niveau des mains. A la biopsie, diagnostic de dermatose pustuleuse sous-cornée. Arrêt du traitement et évolution spontanément favorable. Deux ans plus tard, du fait de la réapparition de manifestations symptomatiques de la maladie de Crohn avec atteinte articulaire, reprise du traitement avec prémédication par anti-H1. Réapparition des lésions pustuleuses moins sévères que précédemment. En raison de l'efficacité du traitement sur une maladie de Crohn réfractaire, poursuite d'injections d'ustékinumab et traitement par corticothérapie locale des atteintes cutanées. Effet indésirable non encore rapporté avec cet inhibiteur d'interleu-

kine 12/23.

Barahimi M et al. Pustular Rash in Crohn's Patient on Ustekinumab Raises Concern for Drug-Induced Paradoxical Psoriasis.

Case Rep Gastroenterol. 20 juill 2021;15(2):662 - 666.

DOI:10.1159/000514952

VALPROATE DE SODIUM (Dépakine®, ...)

Pancréatite aiguë

4 cas rapportés chez des enfants et adolescents (4 à 17 ans) traités pour épilepsie. Hospitalisation pour douleurs abdominales aiguës. Diagnostic de pancréatite aiguë posé après bilan biologique mettant en évidence une hyperamylasémie et hyperlipasémie, ceci sans concentration excessive de valproate. Evolution favorable après prise en charge (et arrêt du traitement). Dans un cas, reprise à distance en raison de l'efficacité insuffisante du traitement anti-épileptique. Deux mois plus tard, nouvel épisode de pancréatite aiguë.

Pawłowska-Kamieniak A et al. Acute Pancreatitis as a Complication of Antiepileptic Treatment: Case Series and Review of the Literature. Pediatric Reports. 26 févr 2021;13(1):98-103.

DOI:10.3390/pediatric13010014