



SEPTEMBRE – OCTOBRE 2022

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- INVITATION À LA SEMAINE DE PHARMACOVIGILANCE DES HAUTS DE FRANCE	2
II- ALERTE SUR UN MÉSUSAGE DES ANALOGUES DE GLP-1 DANS LA PERTE DE POIDS : LA VIGILANCE S'IMPOSE	3
III- INFORMATIONS DE L'ANSM, DES AUTRES AGENCES DU MÉDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	3
<i>A- Mesures de réduction du risque de l'utilisation de l'inébilizumab (Uplizna®)</i>	
<i>B- Alerte au Canada puis en Europe sur un risque de troubles du rythme sévères et d'insuffisance cardiaque avec l'ibrutinib (Imbruvica®)</i>	
<i>C- Bilan par la pharmacovigilance néerlandaise des effets indésirables des anticorps anti CGRP utilisés dans le traitement de la migraine</i>	
<i>D- Suspension d'AMM pour les médicaments à base d'hydroxyéthylamidon utilisés pour le remplissage vasculaire</i>	
<i>E- Terlipressine (Glypressine®,...) Risque de complications respiratoires sévères</i>	
<i>F- Topiramate et grossesse : de nouvelles conditions de prescription et de délivrance....</i>	
IV- LE RAPPORT BÉNÉFICE-RISQUE DE LA PHOLCODINE JUGÉ DÉFINITIVEMENT DÉFAVORABLE D'OÙ SON RETRAIT DU MARCHÉ	5
V- CONGRÈS DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACOLOGIE ET DE THÉRAPEUTIQUE 2022 DE LILLE	6
VI- SUITES DU SUIVI DES EFFETS INDÉSIRABLES POTENTIELLEMENT ASSOCIÉS À LA VACCINATION ANTI- COVID 19	7
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- INVITATION À LA SEMAINE DE PHARMACOVIGILANCE DES HAUTS DE FRANCE

Devant le succès de notre semaine de pharmacovigilance « dématérialisée » des années précédentes, nous vous proposons de nouveau cette année, en collaboration avec nos collègues du CRPV et du CEIP de Lille, de remplacer notre journée habituellement en présentiel par de courtes vidéos mises en ligne du 21 au 25 novembre 2022 sur notre chaine du Youtube CRPVs Hauts-de-France. Chaque jour, nos abonnés recevront par courriel, un lien vers les nouvelles communications dont la thématique générale concernera « les actualités en pharmacovigilance et en addictovigilance ».

Ces nouvelles vidéos, comme celles des années précédentes, resteront consultables sur cette chaine dédiée :

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

Nous espérons que vous serez encore nombreux à nous suivre cette année, ci-dessous le programme

Lundi 21 novembre 2022 – Généralités en pharmacovigilance

- Bilan de l'année 2022 en pharmacovigilance, par le CRPV d'Amiens
- Comment bien déclarer en pharmacovigilance ? par le CRPV d'Amiens
- Histoire de la pholcodine, par le CRPV de Lille

Mardi 22 novembre 2022 – Addictovigilance

- Cannabis et infarctus du myocarde, par le CRPV d'Amiens
- Cannabis thérapeutique : bilan des Hauts de France, par le CRPV de Lille
- Etat des lieux des soumissions chimiques, par le CEIP de Lille et le CRPV d'Amiens
- Resensibilisation au N2O, par le CEIP de Lille

Mercredi 23 novembre 2022 – Hépto-gastroentérologie

- Influence de la chirurgie bariatrique sur les médicaments, par le CRPV de Lille
- Complications buccodentaires des psychotropes, par le CRPV d'Amiens
- Carbimazole et risque hépatique, par le CRPV d'Amiens

Jeudi 24 novembre 2022 – Divers

- Béta bloquants et allaitement, par le CRPV de Lille
- Influence du genre/ Vigilyze, par le CRPV de Lille
- Ceftriaxone en sous-cutané, par le CRPV d'Amiens
- Cécité et sétrons, par le CRPV de Lille

Vendredi 25 novembre 2022 – Néphrologie

- Statines et effets cardiovasculaires en transplantation rénale, par le CRPV d'Amiens
- Effets osseux des médicaments en transplantation rénale (hors corticoïdes), par le CRPV d'Amiens
- Médicament et insuffisance rénale aiguë, par le CRPV d'Amiens

II- ALERTE SUR UN MÉSUSAGE DES ANALOGUES DE GLP-1 DANS LA PERTE DE POIDS : LA VIGILANCE S'IMPOSE

Des cas de mésusage du sémaglutide (Ozempic®) ont été signalés en France et sont potentiellement possibles avec d'autres analogues de GLP1 [liraglutide (Saxenda®, Victoza®), dulaglutide (Trulicity®), exénatide (Byetta®)] dans une utilisation en dehors de tout contexte de diabète dans un objectif de perte de poids (pour rappel : l'Ozempic® est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques). Le mésusage de ces médicaments présentés sur certains réseaux sociaux comme des « remèdes-miracles » pour la perte de poids, peut entraîner des effets indésirables. Leur obtention peut se faire par l'utilisation d'ordonnances falsifiées. Actuellement, seule la spécialité Wegovy® (sémaglutide) vient d'obtenir une autorisation d'accès précoce (AAP) en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment perte de poids et maintien du poids, chez les patients

adultes ayant un IMC $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ (obésité de classe III ou obésité morbide) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids (HTA traitée, dyslipidémie traitée, maladie cardiovasculaire établie, syndrome d'apnée du sommeil appareillé) en l'absence d'alternative thérapeutique.

En cas de suspicion de prescription hors-AMM dans ce contexte ou de présentation d'ordonnances suspectes, nous vous remercions de bien vouloir les remonter au CEIP-Addictovigilance (pharmacodependance@chu-lille.fr) en précisant les critères de suspicion. Vous pouvez pour cela utiliser le tableau de recueil des OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible) disponible sur le site internet du CRPV : <https://pharmacovigilance-npdc.fr/autres-vigilances/addictovigilance-centre-devaluation-et-dinformation-sur-les-pharmacodependances/> »

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

A- Mesures de réduction du risque de l'utilisation de l'inébilizumab (Uplizna®)

L'inébilizumab est un anticorps monoclonal (dirigé contre une protéine appelée aquaporine 4), qui agit sur les lymphocytes B, indiqué pour la réduction du risque de poussées d'une maladie rare appelée TSNMO (trouble du spectre de la neuromyélite optique).

Une carte d'alerte patient sera remise par le médecin prescripteur. Celle-ci contient des informations sur les risques majorés **d'infections graves, de réactivations virales, d'infections opportunistes et de LEMP** (leucoencéphalopathie multifocale progressive). Elle sera à présenter par le patient à tout professionnel de santé intervenant dans sa prise en charge.

ANSM. Inébilizumab. Mesures additionnelles de réduction du risque. 23/08/2022.

B- Alerte au Canada puis en Europe sur un risque de troubles du rythme sévères et d'insuffisance cardiaque avec l'ibrutinib (Imbruvica®)

L'ibrutinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton ayant des indications thérapeutiques dans la leucémie lymphoïde chronique, le lymphome du manteau, la macroglobulinémie de Waldenström. L'agence du médicament canadienne (Santé Canada, Health Canada) a diffusé récemment une alerte sur un risque de troubles du rythme sévères pouvant être d'évolution fatale. En effet, sur les 4896 patients ayant participé à des essais cliniques avec ce médicament, ont été observées 3,7 % de cas de fibrillation auriculaire, 1,3 % d'insuffisance cardiaque de grade ≥ 3 et 0,2 % de tachyarythmies ventriculaires. Il est donc fait état de la nécessité d'un suivi spécifique en particulier chez les patients ayant des comorbidités cardiaques. Plus récemment, le PRAC (Comité Européen de Pharmacovigilance) a fait des recommandations similaires (2).

1- Imbruvica® (ibrutinib). Risk of serious and fatal cardiac arrhythmias or cardiac failure internet document : 31 aug 2022. <https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/imbruvica-ibrutinib-risk-serious-and-fatal-cardiac-arrhythmias-or-cardiac-failure>.

2- ANSM. <https://ansm.sante.fr/retour-dinformation-sur-le-prac-doctobre-2022-26-29-septembre>.

C- Bilan par la pharmacovigilance néerlandaise des effets indésirables des anticorps anti CGRP utilisés dans le traitement de la migraine

Les inhibiteurs de CGRP (calcitonin gene related peptides) correspondent à une nouvelle classe de médicaments de la migraine. Il s'agit d'anticorps monoclonaux humains se fixant aux récepteurs de CGRP qui se trouvent entre autres dans le ganglion trigéminal. Ils sont utilisés comme traitement préventif des crises migraineuses (1 injection sc/4 semaines) chez des patients faisant au moins 4 crises/mois et chez qui, d'autres traitements préventifs des migraines se sont avérés inefficaces. Les molécules de cette classe thérapeutique disponibles sont l'érénumab (Aimovig®), le galcanezumab (Emgality®) et le frémanézumab (Ajovy®). En l'absence d'études comparatives versus des médicaments reconnus efficaces dans cette indication, ces médicaments ne sont pas remboursés par l'assurance maladie. Les données concernant leurs effets indésirables sont limitées : réactions au site d'injection, constipation pour l'essentiel. Le LAREB (système de pharmacovigilance des Pays Bas) a analysé les effets indésirables qui lui ont été notifiés pour ces médicaments. Il s'agit par ordre de fréquence de **douleurs articulaires, fatigue, douleurs musculaires, prise de poids, constipation, alopecie, céphalées, sensations vertigineuses, nausées, troubles du sommeil**.

Side effects of CGRP inhibitors in patients with migraine internet document : 29 Jun 2022. <https://www.lareb.nl/news/bijwerkingen-cgrp-remmers-bij-patienten-met-migraine>

D- Suspension d'AMM pour les médicaments à base d'hydroxyéthylamidon utilisés pour le remplissage vasculaire

A partir du 03/10/2022, les médicaments à base d'hydroxyéthylamidon (Isovol®, Rostorvol®, Voluven®, Volulyte®), colloïdes utilisés pour remplissage vasculaire et expansion volémique rapide ne pourront plus être utilisés. Ces produits avaient fait l'objet en 2013 d'une restriction de leur utilisation en raison d'un risque accru d'insuffisances rénales aiguës. Ils ne pouvaient plus être utilisés

que pour le traitement de l'hypovolémie due à des pertes sanguines lorsque l'utilisation de cristalloïdes seuls étaient jugée insuffisante et de nouvelles contre-indications et mises en garde avaient été mises en place. En 2018, des mesures additionnelles de réduction du risque avaient été formulées dont une formation spécifique des utilisateurs. Une étude vient d'être réalisée au niveau du PRAC (Comité Européen de Pharmacovigilance) qui conclut à la persistance du risque et du respect insuffisant des contre-indications et mises en garde. La commission Européenne a demandé le 24/05/2022 le retrait dans les différents pays de l'Union Européenne de ces médicaments dans un délai maximal de 18 mois. En France, la suspension d'AMM prend acte à compter du 03/10/2022.

ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Spécialités à base d'hydroxyéthylamidon (HEA) : suspension des autorisations de mise sur le marché. 26/09/2022.

E- Terlipressine (Glypressine®,...) Risque de complications respiratoires sévères

Une réévaluation par le PRAC (Comité de pharmacovigilance de l'EMA) de ce médicament de structure proche de celle de la vasopressine ayant un effet vasoconstricteur au niveau splanchnique et une indication thérapeutique dans le traitement d'urgence des saignements par rupture de varices oesophagiennes en attente du traitement endoscopique de celles-ci et celui du syndrome hépatorénal de type 1. Une étude (1) menée dans cette dernière indication versus placebo a conclu à un risque accru de troubles respiratoires pouvant être d'évolution fatale dans les 90 jours suivant la première administration de terlipressine. Il est demandé (2) une mise à jour des RCP et notices des médicaments à base de terlipressine avec une mise à jour pour éviter leur prise en cas de maladie hépatique aiguë ou chronique avancée ou d'insuffisance rénale avancée. La fonction respiratoire doit être stabilisée avant de débiter le traitement. Sous traitement, il importe de détecter précocement la survenue de troubles respiratoires et d'infections.

Wong F et al. Terlipressin and albumin for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome. N Engl J Med 2021; 384: 818-828. Doi : 10.1056/NEJMoa2008290.

ANSM. Retour d'information sur le PRAC d'octobre 2022 (26 - 29 septembre. ANSM le 06/10/2022).

F- Topiramate et grossesse : de nouvelles conditions de prescription et de délivrance

Nous avons évoqué dans le dernier numéro de VigipharmAmiens la mise en évidence du risque en cas d'exposition *in utero* au topiramate de l'enfant à naître, de troubles neurodéveloppementaux se traduisant par des troubles du spectre autistique et des déficiences intellectuelles, risque s'ajoutant au risque tératogène antérieurement bien connu.

De façon à réduire au maximum ces risques, l'ANSM vient d'ajouter aux mesures déjà prises (contre-indication chez les femmes enceintes et celles en âge de procréer ne disposant pas de méthode de contraception efficace pour la présentation des crises migraineuses ainsi que pour l'épilepsie (sauf si celle-ci est de nécessité absolue), des modifications ont été apportées, ajoutant trois conditions de prescription :

- prescription initiale puis annuelle qui sera prochainement réservée aux neurologues et pédiatres avec renouvellement possible par tout médecin
- recueil de l'accord de soins de la patiente (ou de son représentant légal, parents pour les patientes mineures) après information complète à renouveler tous les ans
- délivrance du médicament conditionnée à la présentation de l'accord de soins.

Ces modifications entrent en vigueur à compter du 02/11/22 pour l'initiation de nouveaux traitements et du 02/05/23 pour les traitements actuellement en cours.

ANSM. Topiramate et risques chez les enfants exposés pendant la grossesse : modifications des conditions de prescription de délivrance aux femmes concernées. ANSM 06/10/2022.

IV- LE RAPPORT BÉNÉFICE-RISQUE DE LA PHOLCODINE JUGÉ DÉFINITIVEMENT DÉFAVORABLE D'OÙ SON RETRAIT DU MARCHÉ

La pholcodine est utilisée en France depuis le milieu des années 60 comme substance antitussive destinée au traitement de courte durée de toux sèches et irritatives (toux non productives gênantes), avec possibilité initialement d'une utilisation sans prescription médicale, les spécialités contenant de la pholcodine pouvant ainsi alors être obtenues sans ordonnance chez son pharmacien.

L'ANSM vient de diffuser l'information du retrait du marché national des médicaments antitussifs contenant de la pholcodine qui étaient encore disponibles (1,2). Ce retrait a pris effet le 08/09/2022 avec simultanément retrait de tous les lots de ces médicaments des officines et du circuit pharmaceutique et en demandant aux patients de ramener à leur pharmacie les flacons de ces médicaments dont ils disposeraient (avec affiche dans les pharmacies à ce sujet). La décision a été prise en raison d'un rapport bénéfice-risque jugé défavorable. Les spécialités concernées étaient les sirops suivants: Dimétane (avec ou sans sucre), Biocalyptol, Pholcodine Biogaran, Bronchallène.

La pholcodine est un dérivé opioïde à action antitussive centrale dont la structure chimique comportait (comme les curares utilisés comme bloqueurs neuromusculaires dans le cadre d'une anesthésie générale) des structures ammoniums quaternaires.

Le risque d'allergie aux curares chez des patients ayant reçu auparavant un antitussif à base de pholcodine a été évoqué de longue date et a conduit au retrait de ces médicaments des marchés scandinaves. Le retrait du marché des spécialités à base de pholcodine en 2007 en Norvège (et 1989 en Suède) a fait l'objet d'un suivi de l'incidence des taux d'IgE spécifiques au suxaméthonium et des accidents allergiques aux curares, mettant en évidence une baisse très significative de ceux-ci après le retrait du marché dans ce pays de la pholcodine (3,4). Une étude pharmaco-épidémiologique australienne toute récente confirmait le lien étroit (odds ratio à 14) entre consommation préalable de pholcodine et choc anaphylactique induit par un curare par rapport à un groupe contrôle de patients allergiques à la céfazoline. (5)

En 2011, en fonction des données alors disponibles concernant ce risque, l'agence du médicament (alors l'AFSSAPS) prenait la décision de rendre obligatoire la prescription médicale des 23 spécialités alors sur le marché pour que le médicament puisse être délivré (avec la recommandation d'une prescription seulement en l'absence d'alternative thérapeutique) (6,7). Parallèlement, l'AFSSAPS demandait à l'Agence Européenne du Médicament (EMA) une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la pholcodine. Celle-ci jugeait ce rapport favorable dans ses indications comme antitussif mais faisait état du besoin d'informations

complémentaires. En avril 2020, dans le contexte de la pandémie Covid-19, l'ANSM rappelait ce risque potentiel d'allergie croisée et recommandait par mesure de précaution, de ne pas les utiliser.

L'ANSM a ensuite mis en place un suivi de sécurité (étude PASS, étude de sécurité post-AMM) confirmant une association significative entre la prise de médicaments contenant de la pholcodine et le risque de réaction anaphylactique aux curares justifiant leur retrait du marché, lequel a été effectif en date du 08/09/2022. Au niveau européen, une nouvelle évaluation du rapport bénéfices/risques est en cours.

1/ ANSM. Risque d'allergie grave aux curares en cas d'utilisation des sirops à base de pholcodine. ANSM le 01/09/2022.

2/ ANSM. Pholcodine: Suspension des autorisations et retrait de toutes les boîtes de sirop contenant de la pholcodine en raison d'un risque

d'allergie croisée avec les curares. Lettre aux professionnels de santé 08/09/2022.

3/ Florvaag E et al. IgE-sensitization to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. *Allergy* 2011; 66 :955-60.

4/ de Pater GH et al. Six years without pholcodine; Norwegians are significantly less IgE-sensitized and clinically more tolerant to neuromuscular blocking agents *Allergy* 2017; 72: 813-9.

5/ Sadleir PHM et al. Relationship of perioperative anaphylaxis to neuromuscular blocking agents, obesity, and pholcodine consumption: a case-control study. *Br J Anesth* 2021; 126: 940-8.

6/ AFSSAPS Les médicaments contenant de la pholcodine seront désormais soumis à prescription médicale obligatoire 4 mai 2011.

7/ AFSSAPS Information importante de pharmacovigilance relative au rôle potentiel de la pholcodine dans la sensibilisation aux curares Lettre aux professionnels de sécurité. Avril 2011.

V- CONGRÈS DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACOLOGIE ET DE THÉRAPEUTIQUE 2022 DE LILLE

Ce congrès initialement prévu en 2020 s'est tenu en présentiel à Lille du 14 au 16 juin 2022.

Parmi les thèmes principaux de ce congrès, ceux-ci étaient variés avec à titre d'exemple des séances plus particulièrement consacrées à la pharmacologie des troubles cognitifs de la ferroptose, des nouvelles approches thérapeutiques dans les hémopathies et... aux traitements anti-SARS-COV-2 chez les patients à risque et les populations particulières.

Parmi les ateliers, deux thèmes d'actualité :

- Bon usage des psychotropes : comment optimiser leur prescription
- Chambre des erreurs : améliorer la qualité et la sécurité des soins et du patient par la mise en situation.

Parmi les tables rondes, on peut citer deux thèmes faisant l'objet de discussion :

- Nouvelles procédures accélérées de mise sur le marché des médicaments, prise de risque ou progrès ?
- Pharmacologues, cliniciens, patients, médias : tous ensemble lanceurs d'alerte.

Le CRPV d'Amiens a présenté les communications orales suivantes :

- une évaluation des risques d'embryo-fœtototoxicité des médicaments utilisés dans le traitement de fond des maladies rhumatismales chroniques (Benjamin Batteux) à partir des données de la base OMS de Pharmacovigilance (Vigibase). Des signaux en faveur d'une relation entre des anomalies du développement du fœtus et la prise d'anti-TNF α , d'abatacept (Orencia®), d'anakinra (Kinéret®), de canakinumab (Ilaris®). Après exclusion des cas avec prise concomitante de médicaments connus comme potentiellement tératogènes, le risque reste significatif pour des malformations musculo-squelettiques avec l'anakinra, le canakinumab et l'abatacept et pour des troubles neurologiques avec l'abatacept. Ces signaux devraient être confirmés par des données de suivi prospectif.

- une étude prospective sur la neurotoxicité des bêta-lactamines chez les patients en unité de soins intensifs au CHU d'Amiens (Youssef Bennis) dont les résultats permettent de confirmer que ce risque est bien corrélé aux concentrations circulantes de ces antibiotiques. Celles-ci étaient très significativement plus élevées chez les patients chez qui survenaient des troubles neurologiques. Cette différence persistait après prise en compte de différents facteurs (sédation thérapeutique, ventilation mécanique...) et correspondait à une multiplication du risque par 8. Ces résultats valident les chiffres de concentration des bêta-lactamines à ne pas dé-

passer tel que recommandé par les Sociétés de Pharmacologie – Thérapeutique et d'Anesthésie Réanimation en 2019.

- une évaluation à partir des données de Vigibase de l'association entre traitement par **omalizumab** (Xolair®), anticorps dirigé contre les IgE, utilisé dans l'asthme pour son effet sur les mastocytes et les basophiles et qui oriente la réponse immunitaire vers la voie Th1 aux dépens de la voie Th2, ce qui peut favoriser la survenue de certaines pathologies comme des **pathologies auto-immunes** endocriniennes, musculaires, cutanées, le lupus, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodermie, les vascularites. C'est ce que semble confirmer l'analyse de Vigibase présentée par Benjamin Bateux. Ceci reste à confirmer par des données cliniques spécifiques.

- Présentation du bilan de 11 mois de suivi de pharmacovigilance de Vaxzévria® par Valérie GRAS et sa collègue du CRPV de Rouen, Nathalie MASSY, avec laquelle elle partage ce suivi national. Plus de 30 000 cas d'effets/événements indésirables ont été analysés, majoritairement non graves essentiellement des syndromes pseudo-grippaux. Durant cette surveillance renforcée, 8 signaux ont été détectés et confirmés, conduisant à un ajout au RCP dont les thrombopénies thrombotiques induites par le vaccin.

Parmi d'autres présentations à ce congrès, on trouve de nombreux points d'intérêt dont ceux-ci :

- **Effets indésirables (EI) hépatiques des inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité cellulaire** (CRPV de Montpellier) : sur 389 patients ayant présenté des effets indésirables avec ces médicaments, 14,7 % d'entre eux étaient hépatiques. Parmi ceux-ci, 52,8 % étaient des hommes, 40,4 % des hépatites étaient cholestatiques, 30,8 % hépatocellulaires et 28,8 % mixtes.

- une évaluation des **EI liés à la prise de carfilzomib** (Kymprolis), inhibiteur de protéasome ayant des indications dans le myélome multiple a été réalisée sur les 432 notifications enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance. Les EI les plus fréquents étaient : l'insuffisance cardiaque, la microangiopathie thrombotique, l'insuffisance rénale aiguë, l'hypertension et la fièvre, effets survenus lors des 3 premières cures.

- une analyse des cas **d'allongement de l'intervalle QT imputables à un antipsychotique** (sur la base de données OMS Vigibase) par le CRPV de Toulouse (étude cas-non cas). Il ressort de cette analyse que 4 antipsychotiques de 1^{ère} génération [pimozide (Orap®...), zuclopenthixol (Clopixol®...), sulpiride (Dogmatil®...) et halopéridol (Haldol®)] et 5 de 2^{ème} génération dont 2 actuellement sur le marché en France [amisulpride (Solian®...), et sertindole (Serlodect®)] sont associés à un risque d'allongement du QT. En comparant les antipsychotiques de 1^{ère} et 2^{ème} génération, ce sont ceux de 1^{ère} génération qui apparaissent le plus à risque d'induire un allongement de l'intervalle QT. Par ailleurs une corrélation a pu être établie entre allongement du QT et affinité pour le canal hERG. Risque à prendre en compte en fonction de l'ECG du patient.

- Le CRPV de Nice a identifié après analyse de Vigibase un risque significativement majoré de survenue de **phénomènes de Raynaud avec les anticorps monoclonaux dirigés contre les CGRP** (Calcitonin Gene Related Peptides) utilisés comme anti-migraineux.

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

L'analyse des données enregistrées dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins utilisés contre le Covid-19 est passée à un rythme mensuel. Les derniers points de ce suivi ont été diffusés les 03/09 et 03/10/2022 (1, 2).

Pour les **vaccins à ARN messager** :

- le **tozinaméran, Comirnaty®** des laboratoires BioNTech et Pfizer

Près de 117 millions d'injections ont été réalisées depuis le début de la vaccination et près de 120 000 cas d'effets indésirables déclarés (imputables ou non), le plus souvent non graves. Aucun nouveau signal n'a été identifié. Parmi les signaux confirmés, HTA et myocardite/péricardite. Parmi

les signaux potentiels identifiés antérieurement, pas de lien retenu mais surveillance poursuivie pour zona et réactivation virale, troubles du rythme cardiaque, néphropathie glomérulaire, pancréatite. Pour les femmes enceintes, le lien entre fausses couches et vaccin à ARN messager n'est pas établi.

- l'élasoméran, Spikevax® du laboratoire Moderna

Près de 24 millions d'injections (réservées depuis nov 2021 aux plus de 30 ans) et 31 000 cas déclarés. Aucun nouveau signal identifié. Signaux confirmés : HTA, réaction retardée au point d'injection (douleur, érythème, prurit), myocarde/péricardite, érythème polymorphe. Pour les signaux potentiels identifiés antérieurement sans lien retenu mais toujours sous surveillance, troubles du rythme, zona, polyarthrite rhumatoïde, néphropathie glomérulaire... Comme pour le tozinaméran, pas de relation retenue avec la survenue de fausses couches spontanées, ce qui est confirmé par 3 études récentes.

Pour les vaccins à vecteur viral

- le **vaccin Vaxzévia® d'AstraZeneca** (réservé aux personnes de 55 ans et plus), près de 8 millions d'injections réalisées. Ce vaccin n'est plus disponible en France, les derniers lots français de vaccin sont périmés depuis fin novembre 2021. Pas de nouveau signal identifié. Les signaux confirmés jusque maintenant sont : syndrome pseudo-grippal, réactions d'hypersensibilité, thrombopénie thrombosante, syndrome de fuite capillaire, syndrome de Guillain-Barré, thrombopénie auto-immune, paralysie faciale, myélite transverse. Il n'a pas actuellement été établi de lien entre ce vaccin et la survenue d'HTA et de saignement cutanéomuqueux.

- le **vaccin Jcovden® de Janssen** (un peu plus d'un million d'injections) n'est plus recommandé dans la stratégie vaccinale (sauf cas particuliers). Pas de nouvelle donnée. Les signaux confirmés sont à ajouter : thrombopénie thrombosante, syndrome de fuite capillaire, syndrome de Guillain-Barré, thrombopénie immunitaire, thromboembolie veineuse, myélite transverse.

Pour le vaccin à protéine virale

- le **vaccin Nuvaxovid® (des laboratoires Novavax)**, disponible en France depuis le 01/03/2022, 32 000 injections, 75 cas depuis le début de son utilisation (la majorité étant non graves). Signaux confirmés : paresthésies et réactions anaphylactiques.

Une équipe canadienne (3) a réalisé une synthèse des données publiées dans 46 études pour préciser l'incidence, les facteurs de risque, la symptomatologie clinique et le pronostic à court et long terme de la **myocardite pouvant survenir après vaccination à ARN messager**. Elle touche plus particulièrement les adolescents et jeunes adultes de sexe masculin. L'incidence moyenne est de 140 cas/million de patients vaccinés mais incidence nettement plus faible chez les garçons et filles de 5 – 11 ans et les filles de 18 – 29 ans (20/million). L'incidence apparaît plus élevée avec le vaccin de Moderna qu'avec celui de Pfizer-BioNTech chez les 18-29 ans, cette différence est également retrouvée dans une analyse de la base nationale de pharmacovigilance en France dans une évaluation présentée au dernier congrès de la SFPT. Une baisse substantielle du risque est retrouvée si les 2 premières doses sont espacées de plus de 56 jours. Les myocardites/péricardites surviennent le plus souvent 2 à 4 jours après la 2^{ème} dose. Elles correspondent à une réponse hyperimmune inflammatoire.

Ce risque semble également exister avec le vaccin à protéine virale Nuvaxovid® avec 2 cas rapportés lors du premier bilan concernant ce vaccin, alerte FDA sur ce risque (3) et plus récemment de l'agence néozélandaise du médicament (4) qui indique que l'attention doit être attirée sur cette éventualité en cas de douleur thoracique, palpitations, dyspnée en particulier chez les adolescents.

1- ANSM. Point de situation sur la surveillance des vaccins contre le Covid-19. Période du 22/07/2022 du 01/09/2022. ANSM le 18/09/2022.

2- ANSM. Point de situation sur la surveillance des vaccins contre le Covid-19. Période du 02/09/2022 au 29/09/2022. ANSM le 03/10/2022.

3- Myocarditis and pericarditis have been reported with Nuvaxovid (Novavax COVID-19 Vaccine) Internet Document : 15 Sep 2022. Available from : URL :

<https://www.medsafe.govt.nz/safety/Alerts/nuvaxovid-myocarditis.asp>

4- Pillay J et coll. Incidence, risk factors, natural history and hypothesised mechanisms of myocarditis and pericarditis following covid-19 vaccination : living evidence syntheses and review. BMJ 2022 ; 378 : e069445. doi.org/10.1136/bmj-2021-069445.

VII- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ADALIMUMAB

(Humira® ,...)

Méningite aseptique

Chez une patiente âgée de 51 ans, traitée pour polyarthrite rhumatoïde par cet anti-TNF alpha, traitement introduit en raison d'une inefficacité d'un traitement par méthotrexate. Efficacité clinique rapportée après 3 mois de traitement, mais au bout de 6 mois de ce traitement, survenue de plusieurs épisodes de paresthésies de l'hémicorps droit. L'IRM cérébrale alors réalisée met en évidence des signes essentiellement localisés au niveau du lobe frontal gauche, en faveur d'une pachyméningite. Une cause infectieuse est éliminée, en particulier PCR négative pour le BK et les autres mycobactéries. Arrêt de l'adalimumab. Dans le suivi, évolution favorable avec cependant persistance d'un certain épaississement méningé. Certains médicaments peuvent être (très rarement) à l'origine de méningites aseptiques (AINS, bêta-lactamines, médicaments de chimiothérapie...). Un seul cas a déjà été rapporté dans la littérature avec l'adalimumab (Jazeron et al. Méningite

aseptique médicamenteuse possiblement induite par l'adalimumab. *Rev Rhumatisme* dec 2010 ; 77 (6) : 651).

Berti P et al. Adalumumab induced aseptic meningitis in a patient with rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 89(4):105356.

ALLOPURINOL

(Zyloric®...)

DRESS syndrome

Patient âgé de 56 ans sous allopurinol depuis 10 ans, hospitalisé pour asthénie sévère, hypotension, tachycardie, oligo-anurie. A l'examen, lésions érythémato-squameuses sur 65 % de la surface cutanée et atteinte muqueuse. Biologiquement, hyperéosinophilie marquée (4320/mm3), dégradation sévère de la fonction rénale. Evolution rapidement favorable après arrêt du traitement par allopurinol, corticothérapie et dialyse. Observation particulière par le délai important entre le début du traitement et la survenue du DRESS syndrome.

Lafkih MA et al. A fatal presentation of DRESS syndrome with multiple visceral failure mimicking septic shock. Annals of Medicine

and Surgery. juill 2022;79.

ALLOPURINOL (Zyloric®, ...)

Vascularite nécrosante d'hypersensibilité

Cas rapporté chez un patient âgé de 47 ans d'origine chinoise, sans antécédent particulier, qui, à la suite d'une crise de goutte est traité par allopurinol. Apparition au bout de quelques jours de traitement de douleurs épigastriques avec asthénie, fièvre et vomissements. Le bilan réalisé aux urgences hospitalières met en évidence un syndrome inflammatoire biologique avec hyperleucocytose, hyperéosinophilie et insuffisance rénale aiguë. Vascularite nécrosante à la biopsie rénale. Typage HLA mettant en évidence l'allèle HLA-B*5801, facteur de risque connu de syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol se traduisant le plus souvent par des réactions cutanées sévères (nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens Johnson et plus rarement de DRESS). *Mariette F et al. HLA-B58.01 et vascularite rénale d'hypersensibilité à l'allopurinol chez un patient chinois. Revue de Medecine Interne. janv 2022;*

AMLODIPINE (Amlor®, ...)

Hypertrophie gingivale

Cas rapporté chez une patiente âgée de 47 ans traitée au long cours par amlodipine pour HTA devant être opérée pour chirurgie des vertèbres cervicales. Impossibilité, du fait de l'hypertrophie gingivale liée au traitement par amlodipine, de réaliser, pour l'anesthésie générale de la patiente, une intubation orotrachéale et nécessité de recourir à une intubation nasotrachéale.

Khodadad-Hossaini A et al. Drug-induced gingival overgrowth impeding oral tracheal intubation. Anaesthesia Reports [Internet]. janv 2022 [cité 30 sept 2022];10(1). Disponible sur:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anr3.12153>
DOI :10.1002/anr3.12153

BEVACIZUMAB

(Avastin®, ...)

Pancréatite aiguë

Cas rapporté chez un patient âgé de 62 ans traité pour un glioblastome polymorphe dans le cadre d'une chimiothérapie palliative. Douleurs abdominales, élévation très importante des taux de lipase. Bilan complémentaire éliminant la survenue de lithiase biliaire. Scanner montrant des images confirmant la survenue d'une pancréatite aiguë dont les différentes causes possibles ont été éliminées. La dernière administration de bé-

vacizumab remontait à 3 semaines plus tôt. Traitement interrompu, réhydratation. Amélioration ensuite de l'état clinique.

Paulraj S et al. Bevacizumab and pancreatitis. An uncommon association American journal of therapeutics. mars 2022;29(2):E261 -E263.

CEFTRIAXONE

(Rocéphine®)

Pseudo-lithiase biliaire

Série rétrospective de 24 cas chez des patients âgés (67 à 95 ans) qui ont développé une pseudo-lithiase biliaire sous traitement par cette céphalosporine de 3ème génération (2 g/j dans 17 cas, 1 g/j dans 7) depuis 5 à 34 jours. Douleurs abdominales dans 4 cas. Au scanner, aspect de boue biliaire (sludge) ou seulement dans 2 cas, images de calculs dans les voies biliaires. Parmi ces 24 cas, un cas pour lequel a été réalisé un traitement par drainage biliaire à l'occasion d'une cholangiographie rétrograde pour cholangite. Conséquence de la formation de complexes ceftriaxone-calcium lorsque les taux de ceftriaxone sont élevés. A savoir évoquer pour éviter des interventions chirurgicales non justifiées.

Hotta K et al. Ceftriaxone-associated Pseudolithiasis in Elderly People: Frequency and Risk Factors. Intern Med. 15 déc 2021;60(24):3857 -3864. DOI :10.2169/internalmedic

ine.7611-21

HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquénil®)

Troubles du rythme ventriculaire

Etude réalisée aux USA portant sur 353 patients traités (hors AMM) pour infection Covid-19 par hydroxychloroquine (400 mg puis 200 mg/j) où ont été rapportés 3 cas de survenue très précoce de troubles du rythme ventriculaire : 1 cas d'apparition d'extrasystoles ventriculaires, 2 cas de tachycardie ventriculaire dont 1 non soutenue, l'autre ayant été responsable d'un arrêt cardiaque avec évolution fatale.

Smoke SM et al. Medication safety in a pandemic: A multicentre point prevalence study of QTc monitoring of hydroxychloroquine for COVID-19. J Clin Pharm Ther. oct 2021;46(5):1308 -1311. DOI :10.1111/jcpt.13429

HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquénil®, ...)

Pustulose exanthématique aiguë généralisée

Chez une patiente âgée de 74 ans, 20 j après mise en route d'un traitement par hydroxychloroquine dans une indication rhumatologique. Apparition d'une éruption maculo papuleuse au niveau du cou avec extension rapide, d'abord au visage, au tronc et fièvre puis généralisée avec pustules et lésions érosives. Biologiquement, hyperleu-

cocytose et élévation des transaminases. Pas d'atteinte initialement des muqueuses. Arrêt de l'hydroxychloroquine et corticothérapie. Secondairement, atteinte des muqueuses vulvaires et orales. Biopsie cutanée, infiltration épidermique superficielle par des neutrophiles avec spongiose. Evolution ensuite progressivement favorable avec résolution complète en 40 jours et possibilité d'arrêt de la corticothérapie.

Odorici G et al. *Acute generalized exanthematous pustulosis due to hydroxychloroquine. Dermatologic Therapy [Internet].* juill 2022 [cité 30 sept 2022];35(7). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.15520> DOI :10.1111/dth.15520

LACOSAMIDE (Vimpat®)

Troubles du rythme cardiaque

Dans le cadre d'une analyse rétrospective des dossiers de 85 patients recevant ce médicament antiépileptique agissant par inactivation lente des canaux sodiques (et sur la différenciation d'une protéine impliquée dans la différenciation neuronale), 3 cas de troubles du rythme survenus après administration i.v (dose de charge de 200 mg) : 1 flutter et 1 fibrillation auriculaire, 1 bradycardie. Effets répertoriés peu fréquents dans le RCP.

Kim HK et al. *Cardiac effects of rapid intravenous loading of lacosamide in patients with epilepsy. Epilepsy Research.* oct 2021;176:106710. DOI :10.1016/j.eplepsyres.2021.106710

LEVETIRACETAM (Keppra®)

Pemphigoïde bulleuse

Patiente âgée de 31 ans traitée depuis 2 mois par lévétiracétam pour épilepsie, chez qui est apparue depuis 3 semaines, une éruption au niveau de la face, du tronc, des extrémités. A l'examen, vésicules confluentes, papules et plaques érythémateuses avec bulles au niveau de la face, du cou, des extrémités et au niveau palmo-plantaire. Biologiquement, hyperéosinophilie. A la biopsie d'une papule, infiltrat lymphocytaire interstitiel et périvasculaire par de nombreux éosinophiles. Mise en évidence d'anticorps BP 230 et BP 180 et, en immunofluorescence, dépôts linéaires d'IgG et de C2 au niveau de la jonction dermo-épidermique. Arrêt du lévétiracétam remplacé par valproate et mise sous corticoïdes et mycophénolate mofénil. Evolution favorable dans les 4 mois suivants. *Levetiracetam-induced bullous pemphigoid in a young adult woman. JAAD Case Reports.* mars 2022;21:56-58.

METOCLOPRAMIDE (Primpéran®, ...)

Dystonie aiguë

Cas rapporté chez un patient âgé de 61 ans recevant cet antiémétique antagoniste dopaminergique en raison d'une gastrite responsable de vomissements et de douleurs épigastriques. Au 2ème jour de l'introduction du métoclopramide (10 mg 3/j), survenue de rigidité de l'ensemble des muscles, mouvements involontaires, protusion linguale, dysarthrie. IRM cérébrale normale. Evolution favorable à l'arrêt (et initialement prise de l'antiparkinsonien bipéridène Akinéton). Les troubles extrapyramidaux sous métoclopramide sont le plus généralement observés lors de l'utilisation de doses importantes ou pendant un traitement de longue durée. *Sheikh Hassan M et al. Metoclopramide induced acute dystonic reaction: A case report. Annals of Medicine and Surgery.* févr 2022;74:103248. DOI :10.1016/j.amsu.2022.103248

OXALIPLATINE (Eloxatine®, ...)

Neuropathie périphérique

Cinq cas répertoriés dans le cadre de l'évaluation rétrospective d'une cohorte de 641 patients : 2 cas de neuropathie périphérique aiguë et 3 cas d'atteinte chronique. L'oxaliplatine, contrairement aux autres sels de platine est neurotoxique avec des symptômes neuro-

pathiques pouvant être très invalidants, les mécanismes exacts étant mal connus. Dans cette publication, il est suggéré un rôle préventif des inhibiteurs du système rénine angiotensine.

Uchida M et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors Prevent the Onset of Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy: A Retrospective Multicenter Study and in Vitro Evaluation. Biological & Pharmaceutical Bulletin. 1 févr 2022;45(2):226-234. DOI:10.1248/bpb.b21-00852

PALIPERIDONE (Xéplion®,...)

Crise oculogyre aiguë

Patient âgé de 25 ans présentant une schizophrénie diagnostiquée 8 mois plus tôt, initialement traité par olanzapine, lequel a été remplacé (en raison d'une mauvaise observance thérapeutique expliquée par une prise de poids très significative) par palipéridone. Trois jours après l'introduction de ce traitement, spasme des muscles oculomoteurs avec fixation du regard vers le haut. A l'examen, pas d'anomalie neurologique retrouvée par ailleurs. Bilan biologique et examen IRM encéphalique sans anomalie. Mise sous bipéridène (Akinéton) permettant la disparition des crises oculogyres et la poursuite du traitement par palipéridone.

Gokcay H et al. Paliperidone-associated acute ocu-

logryic crisis. American Journal of Therapeutics. févr 2022;29(1):E109-E111.

PEMBROLIZUMAB (Keytruda®)

Encéphalite auto-immune

Cas rapporté chez un patient âgé de 51 ans traité pour un cancer métastatique du poumon à petites cellules. Après 2 mois d'un traitement par pembrolizumab, troubles de la marche et de la parole. Aggravation nette des troubles lors d'une nouvelle cure à base de pembrolizumab. Troubles de la coordination à l'épreuve doigt-nez, ataxie, Romberg positif et nystagmus. Diagnostic d'encéphalite posé à l'analyse du LCR et l'imagerie cérébrale et mise en évidence d'auto-anticorps dirigés contre GAD65. Evolution favorable après administration d'immunoglobulines. Complication rare mais grave de l'immunothérapie anti-PD1/PDL1.

Gao Y et al. Immune Checkpoint Inhibitor Associated Autoimmune Encephalitis, Rare and Novel Topic of Neuroimmunology: A Case Report and Review of the Literature. Brain Sciences. 13 juin 2022;12(6):773. DOI:10.3390/brainsci12060773

PROPYLTHIOURACILE (Propylex®)

Vascularite leucocytoclas-

Chez une patiente âgée de 41 ans traitée par propylthiouracile pour maladie de Basedow (propylthiouracile qu'elle avait déjà reçu 20 ans plus tôt et qui avait été interrompu en raison d'une éruption cutanée). Survenue d'un purpura au bout d'une dizaine de jours avec fièvre, mal de gorge, hémoptysie, hématurie. Les lésions cutanées sont ensuite devenues douloureuses. A l'examen, plaques cutanées infiltrées de couleur rouge vif avec nécrose en leur centre au niveau des joues et de macules purpuriques au niveau des bras. Biologiquement, neutropénie, thrombopénie, anomalies hépatiques, thyrotoxicose. Histologiquement, vascularite leucocytoclastique du derme superficiel et profond avec infiltrats périvasculaires neutrophiles et nécrose fibrinoïde des petits vaisseaux, vaisseaux thrombosés au niveau du tissu sous-cutané. Arrêt du propylthiouracile et corticothérapie. Evolution progressivement favorable du purpura et disparition de la symptomatologie.

Wada S et al. Propylthiouracil-induced vasculitis presenting as purpuric plaques on cheeks. Clin Experimental Dermatology. mars 2022;47(3):581-582. DOI:10.1111/ced.14973

ZONISAMIDE

(Zonégran®)

Lupus induit

Chez une patiente âgée de 28 ans traitée depuis 6 mois pour épilepsie. Apparition de lésions polycycliques au niveau des cuisses, puis du thorax et des membres supérieurs, d'aggravation progressive, acanthose, infiltrats lymphocytaires péri-vasculaires et péri-annexiels. Diagnostic alors posé de lupus cutané avec également des douleurs articulaires et détection d'anticorps anti-nucléaires. Evolution favorable après arrêt du traitement par zonisamide. Une seule autre publication de lupus induit par le même traitement au Japon chez un enfant (Ped Neurol 2001 ; 25 : 340-3). *Safadi MG et al. Probable drug-induced lupus erythematosus by zonisamide. JAAD Case Reports. nov 2021;17:4 -6.*
DOI :10.1016/j.jdcr.2021.09.001