

JANVIER 2022

# VigipharmAmiens

CHU  
AMIENS  
PICARDIE



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

## CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

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

### Rédacteur en chef

Pr. M. Andréjak

### Ont également participé à ce numéro :

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

La revue VIGIPHARMAMIENS  
est élaborée sans financement  
externe et sans conflit  
d'intérêt.

Les anciens numéros et une  
fiche de déclaration sont dis-  
ponibles sur notre site web :

<http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens>

Reflets de la littérature :

<https://www.zotero.org/vigipharmamiens/items>

## SOMMAIRE

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

2

*A- Rappel des mesures à prendre pour réduire les risques cardiovasculaires des médicaments sclérosants veineux utilisés dans le traitement des varices*

*B- De nouveaux cas de décès d'enfants par ingestion accidentelle de méthadone prescrite à leurs parents*

*C- Médicaments vasoconstricteurs pour le rhume. Rappel sur les risques et le bon usage*

*D- Il est important de prévenir le risque de néphrotoxicité associé aux fortes doses de méthotrexate en perfusion i.v.*

*E- Les corticoïdes peuvent être à l'origine de crises de phéochromocytome. Mise en garde de Santé Canada*

### II- LA PRISE AU LONG COURS D'INHIBITEURS DE POMPES A PROTONS POURRAIT FAVORISER L'APPARITION DE MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES

4

### III- QUELS SONT LES MÉDICAMENTS POUVANT ÊTRE ASSOCIÉS À LA SURVENUE DE VASCULARITES AVEC ANTICORPS ANCA ?

5

### IV- ACTUALITÉS CONCERNANT LE SUIVI DES EFFETS INDÉSIRABLES POUVANT ÊTRE ASSOCIÉS À LA VACCINATION COVID-19

5

### V- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

7

***Toute l'équipe du CRPV d'Amiens Picardie vous souhaite  
une bonne et heureuse année 2022 avec l'espoir que les  
conditions sanitaires vont s'améliorer rapidement...***

**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 des mesures à prendre pour réduire les risques cardiovasculaires des médicaments sclérosants veineux utilisés dans le traitement des varices

Ces mesures vont être réévaluées par un groupe de travail multidisciplinaire. Ces médicaments ont pour principes actifs le lauromacrogol (Aetoxislérol®) et le tétradécyl sulfate de sodium (Fibrovein® et Trombovar®) sous la forme de différentes solutions destinées à être injectées sous forme de solution liquide ou de mousse au niveau de varices pour les scléroser. Ces principes actifs peuvent être à l'origine de la survenue **d'événements thrombo-emboliques veineux** et de **troubles du rythme cardiaque**, effets indésirables qui continuent à être rapportés en particulier avec l'**Aetoxislérol®** (le produit sclérosant le plus utilisé).

Au cours de la réunion préliminaire de ce groupe de travail, il a été décidé de rappeler les mesures à prendre pour réduire les risques cardiovasculaires de ces médicaments :

- ne pas dépasser les volumes maximum à injecter par séance, 4 ml pour Aetoxislérol® forme liquide, 10 ml pour la forme mousse et 10 ml pour les deux formes de Fibrovein®, ceci quelles que soient les concentrations
- respecter les contre-indications dont notamment le foramen ovale perméable, les antécédents thrombo-emboliques ou les situations à risque élevé de thrombose (dont contraception hormonale, traitement hormonal substitutif, obésité importante, tabagisme, immobilisation prolongée...), artériopathie oblitérante, affection systémique non contrôlée, infection aiguë, chirurgie de moins de 3 mois...
- bien indiquer au patient les symptômes justifiant une consultation médicale en urgence (tachycardie, oppression thoracique, dyspnée, toux, palpitations, troubles visuels, céphalées, migraine, paresthésies, douleurs du mollet...).

ANSM. Traitement des varices : rappel des conduites à tenir pour réduire les risques cardiovasculaires liés à l'utilisation des sclérosants veineux. 03/01/2022.

### B- De nouveaux cas de décès d'enfants par ingestion accidentelle de méthadone prescrite à leurs parents

Deux nouveaux décès d'enfants ayant ingéré de la méthadone (Méthadone® APHP, Zoryon® sirop récipient unidose et gélules pour ces deux spécialités) ont été récemment rapportés. Pour rappel, il y a 2 indications thérapeutiques différentes pour la méthadone (après l'âge de 15 ans) : traitement de substitution dans les pharmacodépendances majeures aux opioïdes (pour Chlorhydrate de méthadone APHP) et traitement de fond de douleurs d'origine cancéreuse modérées à sévères non soulagées par d'autres opioïdes de palier 3 (ou du fait d'effets indésirables excessifs de ceux-ci)

A cette occasion, est rappelée la nécessité pour les professionnels de santé lors de chaque consultation et dispensation aux patients et à leur entourage, d'expliquer :

- de **tenir ces médicaments hors de la vue et de la portée des enfants** (dans un endroit fermé si possible en hauteur et à clé)
- de **ne pas ouvrir à l'avance** le flacon ou les blisters de méthadone
- de **ne pas prendre ces médicaments devant les enfants**
- de **contacter sans délai** en cas de suspicion d'ingestion accidentelle de méthadone un service d'urgence
- d'administrer de la naloxone en solution pour pulvérisation nasale (à partir de 14 ans) ou en seringue pré-remplie pour injection IM seulement chez l'adulte.
- de remettre aux patients une **brochure de bon usage de la méthadone** (à télécharger sur le site de l'ANSM ou disponible auprès du laboratoire).

Le risque de décès après ingestion accidentelle de méthadone existe également pour les adultes et est essentiellement la conséquence d'un arrêt respiratoire.

ANSM. Décès d'enfants suite à l'ingestion accidentelle de méthadone. Rappels des règles de bon usage. Lettre aux professionnels de santé 13/12/21.

### **C- Médicaments vasoconstricteurs pour le rhume. Rappel sur les risques et le bon usage**

---

Les vasoconstricteurs restent largement utilisés (avec cependant une certaine baisse de leur utilisation depuis 2016) pour traiter les symptômes du rhume (Actifed Rhume, Humex Rhume, Rhinadil Rhume...). Certains d'entre eux sous forme de comprimés et à base de pseudoéphédrine peuvent être délivrés sans ordonnance. L'ANSM rappelle les règles de bon usage de ces médicaments (fiches d'information des patients « **Vous avez un rhume, que faire ?** » et d'aide à la dispensation par les pharmaciens).

Il est rappelé aux patients la **durée de traitement à ne pas dépasser (5 jours)**, la nécessité en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes de **consulter son médecin**, demander un avis au médecin ou au pharmacien en cas de grossesse et **ne pas les prendre après le 5<sup>ème</sup> mois de grossesse s'ils contiennent de l'ibuprofène**, d'être conscient du **risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral**. Il est également rappelé que les symptômes du rhume disparaissent spontanément au bout de 7 à 10 jours sans traitement.

Dans la fiche d'aide à la dispensation, sont rappelées les questions à poser :

- l'âge (pas de délivrance si moins de 15 ans)
- les pathologies contre-indiquant le traitement en cas d'antécédents ou des facteurs de risque d'AVC, d'HTA sévère ou mal équilibrée, d'insuffisance coronarienne sévère, d'antécédents de convulsions, de risque de glaucome par fermeture de l'angle, de rétention urinaire du fait de troubles uréthroprostatiques) ou justifiant un avis médical (maladies cardiovasculaires dont HTA, troubles neurologiques, hyperthyroïdie, diabète)
- les traitements pris par ailleurs.

Pour les femmes, rappel de la contre-indication si allaitement et avis médical si grossesse.

Le pharmacien doit par ailleurs rappeler le caractère purement symptomatique (ne modifiant pas la durée de rhume) de ce type de traitement dont les risques ne sont pas négligeables.

ANSM. Rhume, nez qui coule, nez bouché ? Attention : l'utilisation des vasoconstricteurs expose à des risques, soyez vigilants. Communiqué 17/12/2021.

### **D- Il est important de prévenir le risque de néphrotoxicité associé aux fortes doses de méthotrexate en perfusion i.v.**

---

L'ANSM, après une enquête de pharmacovigilance mettant en évidence une hétérogénéité des pratiques concernant le méthotrexate à haute dose ( $\geq 500 \text{ mg/m}^2$ ) dans le traitement des hémopathies malignes et des ostéosarcomes, a rappelé les mesures à prendre pour réduire le risque de néphrotoxicité de celui-ci :

- évaluer la fonction rénale avant un tel traitement et si celle-ci est diminuée, d'ajuster la dose
- rechercher la prise de médicaments associés néphrotoxiques ou pouvant interférer avec l'élimination de méthotrexate (contre indication de l'association à des doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, d'acide acétylsalicylique, le triméthoprime, le probénécide, association déconseillée aux AINS, aux IPP, aux pénicillines, à la ciprofloxacine, à la phénytoïne...)
- veiller à une hydratation correcte du patient
- assurer une alcalinisation des urines (perfusions de bicarbonate de Na) en vérifiant que le pH est  $> 7$  avant la mise en route du traitement.

Ces objectifs doivent être maintenus sous traitement. Il convient par ailleurs d'assurer une supplémentation en acide folinique après le traitement.

ANSM. Methotrexate haute dose (MTx-HD), l'ANSM rappelle les mesures générales de prévention du risque de néphrotoxicité. 3/01/22.

### **E- Les corticoïdes peuvent être à l'origine de crises de phéochromocytome. Mise en garde de Santé Canada**

---

L'Agence du Médicament canadienne (Health Canada, Santé Canada) a diffusé une information sur le risque de déclencher une crise de phéochromocytome (pouvant être sévère avec crise hypertensive, ischémie myocardique, troubles du rythme...) lors de l'administration de corticoïdes systémiques chez les patients ayant une telle tumeur (rare) des cellules chromaffines de la médullosurrénale à l'origine de la libération de catécholamines. Plusieurs cas ont été rapportés dans la littérature dont une revue de 25 cas (1) avec évolution fatale dans un tiers des cas. Cette mise au point est justifiée par un cas survenu au Canada (2).

Le mécanisme du déclenchement de ces crises est mal connu (rôle des corticoïdes pour faciliter la libération de catécholamines). Il est recommandé que l'administration de corticoïdes systémiques soit évitée chez les patients ayant un phéochromocytome connu et savoir évoquer ce diagnostic en cas de crise hypertensive survenue après administration de corticoïdes.

(1) Barrett C et al. Risk of catecholaminergic crisis following glucocorticoid administration in patients

with an adrenal mass : a literature review. Clin Endoc 2015 ; 83 : 622-8

(2) Health Canada. NEW HEALTH PRODUCT SAFETY INFORMATION. Systemic corticosteroids (including dexamethasone) and pheochromocytoma crisis when administered to patients with-identified, suspected or unsuspected pheochromocytoma. Health Product Info Watch : Mai 2021.

## II- LA PRISE AU LONG COURS D'INHIBITEURS DE POMPES A PROTONS POURRAIT FAVORISER L'APPARITION DE MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont sur le marché depuis 1989 et représentent l'une des classes thérapeutiques les plus prescrites tant en ville qu'à l'hôpital et sont disponibles pour certains d'entre eux sans ordonnance.

Des études récentes suggèrent que l'utilisation au long cours pourrait favoriser le **développement de maladies inflammatoires chroniques** de l'intestin ou MICI (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique). La physiopathologie de celles-ci apparaît pouvoir être liée à différents mécanismes : immunologiques, génétiques, microbiens... Les IPP peuvent modifier la flore intestinale du fait de la diminution du pH gastrique, en particulier en favorisant la multiplication du *Clostridium difficile* et de certaines souches d'*Escherichia coli*. Or, il a été rapporté que les modifications du microbiome intestinal telles que celles résultant de l'utilisation des IPP étaient par elles-mêmes capables de favoriser l'apparition de MICI.

Deux études récentes (1, 2) basées sur l'utilisation de bases de données épidémiologiques suggèrent que la prise d'IPP favorise effectivement le développement de MICI.

L'étude de Xia et al (1) repose sur une analyse regroupant les données de trois bases pharmaco-épidémiologiques accumulées de manière prospective : deux bases américaines (NHS et NHS II) et une base britannique (UK Biobank) où l'on peut effectuer le recueil des prises d'IPP et d'anti-H2. Étaient documentés chez plus de 640 000 patients sur un suivi moyen entre 8 et 12 ans, 1690 cas de MICI. Il était mis en évidence **sous IPP un risque majoré d'apparition de MICI** (faible en valeur absolue mais de 40 % lors d'une prise prolongée d'IPP) alors que ce risque n'était pas retrouvé

augmenté sous anti-H2. Des limites à l'interprétation de cette analyse existent, ce qui ne permet pas d'affirmer formellement la relation causale entre prise d'IPP et MICI.

Une étude publiée en 2019 (2) menée sur des enfants adolescents et jeunes adultes (de moins de 21 ans) avait déjà conclu au même type de résultat, davantage de MICI sous IPP. Cette étude était réalisée sur la base de données KPNC (Kaiser Permanente Northern California). Elle concluait à une **majoration significative du risque de MICI sous IPP** alors qu'elle n'était pas significative sous anti-H2 par rapport à l'absence de prise d'anti-sécrétoire gastrique.

Raison supplémentaire (s'il en était besoin) de restreindre la prise d'IPP au long cours en dehors de celle correspondant à des indications reconnues et de les prescrire à la dose minimale efficace. Un rapport de la HAS de novembre 2020 (3) faisait état du fait que plus de la moitié des utilisations des IPP ne seraient pas justifiées et de la nécessité que ces médicaments soient moins et mieux prescrits. Il est également à noter que des études récentes suggèrent un rôle potentiel des IPP **dans la majoration du risque de cancer gastrique du fait de l'augmentation des taux de gastrine** mais les données disponibles vis-à-vis d'un tel risque restent contradictoires. Une étude de publication très récente (4) repose sur l'analyse de la base de données britannique CPRD entre 1990 et 2018 comparant l'incidence de cancers gastriques chez 973 281 patients âgés de plus de 40 ans chez qui a été instauré un traitement par IPP et 193 306 sous anti-H2. Il était retrouvé une augmentation faible mais significative du nombre de cancers gastriques apparus sous IPP versus anti-H2 (+ 45 %).

(1) Xia B et coll. Regular use of proton pump inhibitor and the risk of inflammatory bowel disease : pooled analysis of 3 prospective cohorts. Gastroenterology 2021.

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.08.005>

(2) Schwartz NRM et coll. Proton pump inhibitors, H2 blocker use, and risk of inflammatory bowel disease in children. J Pediatr Pharmacol Ther 2019 ; 24 : 489-496.

Doi:10.5863/1551-24.6.489.

(3) HAS. Les IPP restent utiles mais doivent être moins et mieux prescrits. Communiqué de presse. Mis en ligne le 11/11/2020.

(4) Abrahami D et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer : population-based cohort study. Gut 2022 ; 71 : 16-24.

### III- QUELS SONT LES MÉDICAMENTS POUVANT ÊTRE ASSOCIÉS À LA SURVENUE DE VASCULARITES AVEC ANTICORPS ANCA ?

Les vascularites associées à la présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont des vascularites nécrosantes affectant les vaisseaux de petits calibres (en particulier sous la forme de granulomatose avec polyangéites, de polyangéites microscopiques). Il s'agit de pathologies inflammatoires auto-immunes. Celles-ci peuvent être d'origine médicamenteuse.

Une étude pharmaco-épidémiologique récente a recherché dans la base de pharmacovigilance de l'OMS (Vigibase) les médicaments susceptibles d'être imputés dans la survenue de tels vascularites responsables en particulier d'atteintes glomérulaires rénales et alvéolaires. Dans cette étude cas - non cas avec recherche de disproportionnalité, 483 cas pour lesquels une cause médicamenteuse potentielle était retenue ont été sélectionnés sur la période 2000 - 2020.

L'âge médian des patients était de 62 ans et la durée médiane de survenue de la vascularite était de 9 mois (1 - 36) 98 % des cas étaient considérés sévères et 8,9 % ont eu une évolution fatale.

Les médicaments pour lesquels l'indice de disproportionnalité était le plus élevée étaient par ordre **l'hydralazine** (vasodilatateur antihypertenseur

qui n'est plus utilisé depuis de nombreuses années en France), le **propylthiouracile** (Propylex®), le **thiamazole** (Thyrozol®), le **sofosbuvir** (Solvadi®, Harvoni®), la **minocycline**, le **carbimazole** (Néomercazole®), le **mirabégron** (Betmiga®, agoniste des récepteurs  $\beta_3$  dans le traitement des symptômes d'hyperactivité vésicale) et le **nintédanib** (Ofev®, inhibiteur de tyrosine-kinase indiqué dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique). D'autres médicaments avaient un indice de disproportionnalité moindre mais significatif : **montélukast** (Singulair®, antileucotriène utilisé dans le traitement de l'asthme), **allopurinol** (Zyloric®, ...), **d-pénicillamine**, **rifampicine**, **peginterféron  $\alpha$ -2b**, **rosuvastatine**. Pour la plupart de ces médicaments, il avait été fait état d'un risque de vascularites à ANCA en particulier les médicaments anti-thyroïdiens. Le risque n'avait encore jamais été rapporté avec le sofosbuvir, le mirabégron, le nintédanib et la rosuvastatine.

Deshaye S et al. A worldwide pharmacoepidemiologic update on drug-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in the era of targeted therapies. Arthritis and Rheumatology 2022 ; 74 : 134-9.

### IV- ACTUALITÉS CONCERNANT LE SUIVI DES EFFETS INDÉSIRABLES POUVANT ÊTRE ASSOCIÉS À LA VACCINATION COVID-19

La campagne vaccinale a commencé le 27/12/2020 et a été associée à un suivi étroit des effets indésirables par le réseau national des CRPV et le groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE (ANSM et assurance maladie) ayant mis en place

des études pharmaco-épidémiologiques lesquelles ont confirmé l'impact majeur de la vaccination pour protéger des formes graves de la maladie avec efficacité durable.

La majorité des effets indésirables enregistrés ne sont pas graves et avaient été détectés dans les essais cliniques. Des effets indésirables très rares ont pu être détectés comme les myocardites avec les vaccins à ARN messager et les thromboses atypiques avec les vaccins à vecteur adénoviral.

Dans le point de situation du 21/12/2021, l'ANSM et les CRPV ont fait état d'un signal sur la **survenue potentielle de troubles menstruels** associés aux vaccins à ARN messager avec depuis le début de la vaccination 3870 cas notifiés pour le vaccin Comirnaty (Pfizer-BioNTech) et 562 avec Spikevax (Moderna) : métrorragies, ménorragies, dysménorrhées, aménorrhées, ceci aussi bien après la 1<sup>ère</sup> qu'après la 2<sup>ème</sup> injection. Il s'agit généralement d'événements de courte durée et spontanément résolutifs. Les notifications ont été dans leur grande majorité faites par les patientes elles-mêmes. Un tel signal a également été signalé au niveau du système néerlandais de pharmacovigilance (LAREB). Il concernait également le vaccin de chez Janssen et à un moindre degré le vaccin d'Astra Zénéca.

En ce qui concerne l'éventuel risque d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, AVC, embolie pulmonaire), un suivi est réalisé par EPI-PHARE (en se basant sur les données du SNDS (Système National des Données de Santé)). Dans un premier temps, des résultats ont été rapportés pour les patients âgés de 75 ans et plus avec le vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech (publication dans le JAMA en version électronique le 22/11/21) et concluaient à l'absence d'augmentation de l'incidence des effets indésirables cardiovasculaires dans les 14 jours suivant l'injection d'une dose du vaccin (1).

Tout récemment, ont été rapportés (2) les résultats de la même évaluation cette fois chez des personnes âgées de 18 à 74 ans. Là encore, il n'a pas été retrouvé de modification de l'incidence des événements cardiovasculaires dans les 21 jours

suyant une administration d'une 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> dose de vaccin à ARN messager (Comirnaty et Spikevax) alors qu'une très légère majoration du risque pouvait être associée à l'administration des vaccins à adénovirus.

Le suivi des cas d'effets indésirables sous vaccins COVID-19 fait actuellement l'objet de mises à jour des informations par l'ANSM toutes les 2 semaines (3, 4).

Pour les vaccins à ARN messager, pas de nouveau signalement. Le risque de myocardites /péricardites est confirmé comme très rare (c'est-à-dire inférieur à 1/10 000) se manifestant plus volontiers chez des hommes jeunes.

Pour le vaccin Vaxzevria (d'Astra Zénéca), la majorité des effets indésirables notifiés (suivi par les CRPV d'Amiens et Rouen) concerne des syndromes pseudo-grippaux (fièvre pouvant être élevée, courbatures, céphalées). L'utilisation de ce vaccin est maintenant réservée aux plus de 55 ans. Pour le vaccin de chez Janssen qui est réservé à la même tranche d'âge, les principaux effets indésirables sont des effets dits de réactogénicité (par exemple des malaises).

(1) Jabagi MJ et al. Myocardial infarction, stroke and pulmonary embolism after BNT 162b2 mRNA COVID-19 vaccine in people aged 75 years or older. JAMA online November 22, 2021.

(2) ANSM. Les vaccins à ARN messager contre la COVID-19 n'augmentent pas le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou d'embolie pulmonaire chez les adultes de moins de 75 ans. publié le 18/01/22.

(3) ANSM. Suivi des cas d'effets indésirables des vaccins COVID-19. Données du 26/11/2021 au 09/12/2021.

(4) ANSM. Suivi des cas d'effets indésirables des vaccins COVID-19. Données du 10/12/2021 au 30/12/2021.

**ADALIMUMAB (Humira®, ...)  
Aspergillose bronchopulmonaire**

Rapportée chez une patiente âgée de 69 ans traitée depuis 3 ans par adalimumab pour une spondylarthrite ankylosante. Respiration sifflante et toux productive. Mise en évidence d'une dilatation bronchique avec accumulation de mucus responsable d'obstruction bronchique, d'une hyperéosinophilie, de taux élevés d'IgE en particulier d'IgE dirigés contre *Aspergillus*, aspergillose confirmée par analyse du liquide bronchique. Arrêt du traitement par adalimumab, corticothérapie et traitement par itraconazole. Evolution favorable. Rôle évoqué d'une réponse aux effets des anti-TNFα sur les lymphocytes T avec baisse des Th1 et majoration des effets des lymphocytes Th2 dont l'infection par *Aspergillus* majeure par elle-même les effets. Le risque d'infection fongique est par lui-même augmenté par les anti-TNFα.

*Suzuki Y et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in a patient with ankylosing spondylitis treated with adalimumab. Respirology Case Reports [Internet]. août 2021 [cité 14 janv 2022];9(8). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rcr2.805> DOI:10.1002/rcr2.805*

**ALLOPURINOL (Zylo-ric®, ...)**

**DRESS syndrome**

Chez une patiente âgée de 69 ans traitée par allopurinol depuis 5 semaines. Apparition de fièvre, sueurs nocturnes puis oedème des lèvres et lésions cutanées bleuâtres des membres inférieurs puis zones diffuses confluentes

d'érythème maculopapuleux. Mise en évidence d'ulcération muqueuses en particulier au niveau de la langue (chéilite) et lésions croûteuses des lèvres. Hyperleucocytose avec hyperéosinophilie. Biopsie cutanée : infiltrat inflammatoire sous-épidermique à éosinophiles et lymphocytes. Evolution favorable sous corticothérapie. Trois ans plus tard, reprise d'allopurinol et réapparition de lésions cutanées et surtout muqueuses. *Ben Salha W et al. Erosive cheilitis as an early manifestation in DRESS syndrome. Clin Case Rep. nov 2021;9(11):e50123.*

**ALMOTRIPTAN (Almogran®, ...)**

**Retard de croissance intra-utérine**

Rapporté chez une patiente âgée de 26 ans ayant comme seul antécédent médical une migraine avec aura (pas d'HTA ou de diabète en particulier). Diagnostic posé lors d'une consultation de suivi de sa grossesse avec oligoamnios. Seul traitement, prise d'almotriptan avec des doses nettement supérieures à 2/semaine, prises parfois quotidienne. Les triptans sont des médicaments considérés comme pouvant être utilisés pendant la grossesse même si les données concernant leur sécurité sont limitées. Le retard de croissance intra-utérin avec des doses importantes d'un triptan peuvent s'expliquer par son mécanisme d'action à l'origine d'hypoperfusion placentaire par vasoconstriction, par stimulation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1B et 1D lesquels sont présents au niveau des artères utérines.

*Viard D et al. Triptan overuse during pregnancy: a possible cause of placental hypoperfusion. Eur J Clin Pharmacol. févr 2021;77(2):269-270. DOI:10.1007/s00228-020-02991-0*

**CETIRIZINE (Virlix®, Zyrtec®, ...)**

**Pustulose exanthématique aiguë généralisée**

Cas rapporté chez une enfant de 8 ans recevant depuis 3 jours cet anti-histaminique H1 pour une rhinite allergique saisonnière. Apparition d'un exanthème généralisé surmonté de pustules non folliculaires. Diagnostic de PEAG confirmé histologiquement. Evolution rapidement favorable après l'arrêt de la cétirizine. Effet indésirable a priori très rare. Seulement 6 cas rapportés dans la littérature.

*Khouna A et al. Une pustulose exanthématique aiguë généralisée infantile secondaire à la cétirizine. Rev Fr Allergol. janv 2021;*

**DESLORATADINE (Aérior®, ..)**

Etude réalisée à la demande de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) au Danemark, en Finlande, Norvège et Suède, sur les données recueillies en population pédiatrique entre 2001 et 2005. Cette étude a porté sur 1 807 347 nouveaux utilisateurs de cet anti-H1 en raison de cas rapportés de convulsions avec ce médicament. Il est confirmé une incidence plus importante de convulsions pendant les périodes d'exposition à cet anti-H1 par rapport aux périodes de non-exposition (+ 46 %), risque plus

grand avant l'âge de 5 ans. Par contre, pas d'augmentation du risque après l'âge de 20 ans. Prudence donc recommandée avec cet anti-H1 chez les enfants ayant des antécédents d'épilepsie. *Ersbøll AK et al. Desloratadine Exposure and Incidence of Seizure: A Nordic Post-authorization Safety Study Using a New-User Cohort Study Design, 2001–2015. Drug Saf. nov 2021;44(11):1231–1242. DOI:10.1007/s40264-021-01106-7*

### **DOXYCYCLINE (Doxy®, Tolexine®...)**

**Syndrome de Lyell**  
Effet indésirable rapporté chez une patiente âgée de 39 ans traitée pour infection respiratoire haute. Une semaine après ce traitement, éruption au niveau du cou, de la face et du tronc de diffusion progressive avec prurit, phlyctènes puis apparition d'ulcérations buccales, vision floue. Est alors hospitalisée. L'examen retrouve, outre les phlyctènes, des macules atypiques avec aspect en forme de cibles. Au niveau du thorax, du dos, du cou, décollements épidermiques avec signe de Nikolsky. Atteinte au total d'environ 50 % de la surface cutanée, ulcérations cornéennes. Après traitement symptomatique initial, évolution ensuite favorable avec ré-épithélisation progressive. *Adelman MJ et al. Toxic epidermal necrolysis induced by doxycycline. Int J Dermatol [Internet]. oct 2021 [cité 6 janv 2022];60(10). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijd.15470> DOI:10.1111/ijd.15470*

### **LIRAGLUTIDE (Victoza®, Saxenda®)**

#### **Pancréatite aiguë**

Chez une patiente âgée de 57 ans traitée depuis plusieurs années

pour diabète de type 2, hypercholestérolémie, HTA et infarctus du myocarde. A cette occasion, décision d'introduction d'un traitement par liraglutide. Deux jours plus tard, douleur épigastrique, nausées, vomissements. Biologiquement, augmentation de la lipasémie. Elimination d'une lithiase biliaire. Arrêt du traitement par liraglutide. Evolution favorable.

*Chua MWJ et al. Early onset of acute pancreatitis in a patient on low-dose liraglutide. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. mai 2021;15(3):753–755. DOI:10.1016/j.dsx.2021.03.010*

### **METHYLERGOMETRINE (Méthergin®)**

#### **Arrêt cardiaque sur spasme coronarien**

Chez une patiente âgée de 39 ans qui a reçu de la méthylergométrine pour atonie utérine après accouchement ayant nécessité l'utilisation de forceps. Administration de misoprostol (Cytotec®) et de méthylergométrine (0,2 mg i.m). Dans les suites immédiates de cette injection, vomissements, révulsion oculaire, pouls non détectable. Evolution favorable après massage cardiaque et réanimation. Rôle vraisemblable de la survenue d'un spasme coronarien.

*Elabd H et al. Postpartum Cardiac Arrest Associated With Methergine Administration. Critical Care Medicine. janv 2021;49(1):432 abstr. 870. DOI:10.1097/01.ccm.0000729368.23459.39*

### **NITROFURANTOINE (Furadantine®, ...)**

#### **Epanchement pleural avec hyperéosinophilie**

Cas chez une patiente âgée de 82 ans qui a été traitée par nitrofurantoïne pour une cystite aiguë non compliquée. Mise en évi-

dence au bout d'une dizaine de jours de traitement d'une hyperéosinophilie et, à la radio de thorax, d'un épanchement pleural sans autre anomalie associée. A la ponction pleurale, transudat. A distance, pas de réapparition d'épanchement pleural et disparition de l'hyperéosinophilie. *Amin H et al. Nitrofurantoin-Induced Pleural Effusion. American Journal of Therapeutics. mai 2020;27(3):e322–e323. DOI:10.1097/MJT.0000000000000989*

### **OLANZAPINE**

#### **Glaucome aigu à angle fermé**

Cas survenu chez un patient âgé de 59 ans traité depuis une semaine par olanzapine pour schizophrénie avec baisse importante de l'acuité visuelle. Diagnostic posé après bilan ophtalmologique complet. Evolution favorable après arrêt du traitement et traitement par timolol, brimonidine et acétazolamide. *Alarfaj MA et al. Olanzapine-Induced Acute Angle Closure. Am J Case Rep. 20 oct 2021;22:e934432. DOI:10.12659/AJCR.934432*

### **PHENOBARBITAL (Gardénal®, ...)**

#### **DRESS syndrome**

Cas rapporté chez une patiente âgée de 20 ans traitée par Gardénal® depuis un mois. Apparition d'un érythème avec brûlures cutanées, fièvre. Mise sous antihistaminiques et remplacement du Gardénal® par une autre spécialité de phénobarbital (Alepsal®). Apparition alors d'une urticaire géante diffuse. Retour alors au Gardénal® puis diagnostic de DRESS syndrome évoqué : hyperthermie, oedèmes du visage et des mains, éruption maculo-papuleuse généralisée. Biologiquement, hyperéosinophilie, élévation des transaminases. Arrêt du phénobarbital, instaura-

tion d'une corticothérapie. Evolution (lentement) favorable. Gravité attribuée au délai de prise en charge ainsi qu'à la longue demi-vie du phénobarbital. En 2001, lettre aux prescripteurs pour faire état du risque de réactions cutanées rares mais pouvant être sévères avec retrait d'AMM pour des spécialités contenant du phénobarbital ayant des indications autres que l'épilepsie (comme sédatifs légers...).

*Douilly C et al. DRESS syndrome sous phénobarbital : une réaction d'hypersensibilité aux médicaments connue mais oubliée des prescripteurs. A propos d'un cas. Thérapie. 2021;*

### **SUMATRIPTAN (Imigrane®)**

#### **Glaucome à angle fermé**

Chez une patiente âgée de 52 ans sans antécédent ophtalmologique et sans facteur favorisant la survenue d'un glaucome. Ce patient était traité par sumatriptan 100 mg/j. La dose était multipliée par 2 depuis 3 jours en raison de crises migraineuses plus sévères. Céphalées, perte de vision. Diagnostic posé de glaucome bilatéral à angle fermé. Arrêt du sumatriptan et traitement symptomatique. Evolution favorable. Effet indésirable rare mais ayant déjà fait l'objet de quelques publications. Autres médicaments impliqués dans la survenue de glaucome à angle fermé : topiramate, cotrimoxazole, diurétiques utilisés dans l'HTA, cabergoline, probénécide...

*Zormpas S et al. Sumatriptan dose increase-induced acute angle closure glaucoma in chronic migraine sufferer. BMJ Case Rep. févr 2021;14(2):e235880. DOI :10.1136/bcr-2020-235880*