





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@chuamiens.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 disponibles sur notre site web :

http://www.chu-

amiens.fr/professionnels/prof essionnels-de-sante/centreregional-de-

pharmacovigilance-amiens

Reflets de la littérature : https://www.zotero.org/vigip harmamiens/items

SO	M	M	ΔΙ	P	F
วบ	IVI	IVI	AI	K	г

SUMMAIRE	
I- INFORMATIONS DE L'ANSM, DES AUTRES AGENCES DU MÉDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	2
A- Recommandations HAS sur le bon usage des médicaments anti-émétiques	2
B- Pholcodine, retrait d'AMM recommandé au niveau européen (PRAC)	2
C- Documents diffusés par l'ANSM comme mesures de réduction du r hémorragique avec l'apixaban et le rivaroxaban	risqu 2
D- Fiche pour l'aide à la dispensation par les pharmaciens d'officin vasoconstricteurs pour le rhume	ne di 3
E- Terlipressine (Glypressine®,): information sur le risque d'insuffis respiratoire sévère et de sepsis/choc septique en cas de syndrome hépatorén type 1	
II-EFFETS DES MESURES PRISES EN 2018 POUR RÉDUIRE LE RISQUE DE SURVENUE DE MÉNINGIOME AVEC L'ACÉTATE DE CYPROTÉRONE (ANDROCUR®)	3
III- LES INHIBITEURS DE DIPEPTIDYL PEPTIDASE - 4 (DPP-4) POURRAIENT AUGMENTER LE RISQUE DE CHOLÉCYSTITE	4
IV- INHIBITEURS DES POINTS DE CONTRÔLE DE L'IMMUNITÉ CELLULAIRE ET INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE	4
V- HYDROXYCHLOROQUINE ET EFFETS INDÉSIRABLES LORS DE L'UTILISATION HORS AMM POUR INFECTION COVID-19	5
VI- RISQUE D'ACCIDENTS THROMBO-EMBOLIQUES LORS DE TRAITEMENTS PAR DES INHIBITEURS DE JANUS KINASE (JAK) UTILISÉS DANS LES MALADIES	
INFLAMMATOIRES CHRONIQUES	6
VII- COTRIMOXAZOLE (Bactrim®): BILAN DES EFFETS INDÉSIRABLES NOTIFIÉS EN PHARMACOVIGILANCE ET DE LEUR ÉVITABILITÉ	7
VIII- ALERTE SUR LES RISQUES D'ABUS/DÉPENDANCE AVEC LES GABAPENTINOÏDES	8
IX- INHIBITEURS DE FACTEUR Xa (AOD) : UN RISQUE ACCRU DE PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE ?	9
Y. DEFLETS DE LA LITTÉDATURE	10

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- Recommandations HAS sur le bon usage des médicaments anti-émétiques

L'usage des antiémétiques [dompéridone (Motilium®); métoclopramide (Primpéran®, Prokinyl LP®, Migpriv® et génériques) et métopimazine (Vogalène®, Vogalib®)] doit être limité comme le rappelle l'HAS dans la mise à jour de ses recommandations concernant cette classe thérapeutique. Ceci s'explique par une efficacité qui peut être limitée, voire mal établie et des effets indésirables à prendre en compte en particulier:

- effets indésirables neurologiques extrapyramidaux, dyskinésies aiguës (torticolis, crises oculogyres, trismus...) et dyskinésies tardives (surtout si traitement prolongé avec métoclopramide et métopimazine)
- effets indésirables cardiaques par allongement de l'intervalle QTc pouvant être responsable de torsades de pointes voire de mort subite avec dompéridone et métoclopramide.

Globalement, il est recommandé:

- de n'utiliser ces médicaments que si les vomissements exposent à court terme à des complications graves ou très gênantes
- de les utiliser à la posologie la plus faible possible et seulement pour un traitement de courte durée (au maximum 7 jours pour la dompéridone, 5 pour le métoclopramide et la métopimazine).
- de demander aux patients de ne pas utiliser ces médicaments en automédication s'ils sont présents dans l'armoire à pharmacie familiale,
- de n'utiliser la spécialité Vogalib® (spécialité à base de métopimazine), qui est à prescription médicale facultative, qu'après conseil officinal
- de ne pas utiliser ces médicaments chez la femme enceinte ou allaitante.

Chez l'enfant de plus d'un an, le métoclopramide a une indication AMM, mais seulement en 2ème intention en post-opératoire ou dans le cadre d'une chimiothérapie. La dompéridone a une AMM chez l'adolescent de plus de 12 ans et de poids de plus de 35 kg mais n'est pas remboursée car d'efficacité non démontrée (donc non recommandée).

HAS. Fiche: bon usage du médicament. Médicaments antiémétiques dans le traitement symptomatique des nausées et des vomissements, https://has-sante.fr/jcms/p_3390782 du 17/11/2022.

B- Pholcodine, retrait d'AMM recommandé au niveau européen (PRAC)

Le PRAC (Comité Européen de Pharmacovigilance) recommande à l'Agence Européenne du Médicament le retrait des AMM des spécialités médicales de la pholcodine. Ceci fait suite à la réévaluation par la France (ANSM) en septembre dernier, date à laquelle le retrait est intervenu en France (le 08/09/2022 avec rappel des lots). L'analyse du PRAC a conclu à un rapport bénéficerisque défavorable sans identifier de mesures efficaces pour réduire le risque de développer une réaction anaphylactique sévère pouvant être d'évolution fatale lors de l'administration de curares pour une anesthésie générale en cas de prise de pholcodine dans les 12 mois précédents. La décision doit être prise très prochainement.

ANSM. Retour d'information sur le PRAC de décembre 2022 (28 novembre – 1^{er} décembre) 09/12/2022.

C- Documents diffusés par l'ANSM comme mesures de réduction du risque hémorragique avec l'apixaban et le rivaroxaban

Sont mis sur le site de l'ANSM pour ces deux anticoagulants oraux directs, apixaban (Eliquis®) et rivaroxaban (Xarelto®):

- un guide de prescription et des recommandations pour la prise en charge du risque hémorragique en particulier par la prise en compte de la fonction rénale pour l'adaptation de la dose et la conduite à tenir en cas de surdosage
- une carte de surveillance du patient présente dans les boîtes.

Pour le rivaroxaban, le guide fait état du risque d'erreur médicamenteuse lors de la préparation et de l'administration de la suspension buvable. Deux vidéos sont mises à disposition pour la forme Xarelto® 1 mg/ml, granulés pour suspension bu-

vable, l'une destinée aux enfants de moins de 4 kg et l'autre pour ceux de 4 kg et plus.

ANSM. 28/11/2022: apixaban, rivaroxaban https://ansm.sante.fr/tableau-marr/rivaroxaban et https://ansm.sante.fr/tableau-marr/rivaroxaban

D- Fiche pour l'aide à la dispensation par les pharmaciens d'officine de vasoconstricteurs pour le rhume

Cette fiche rappelle que le rhume guérit spontanément en 7 à 10 j sans traitement et que les vasoconstricteurs ne sont à utiliser qu'en seconde intention en cas de persistance des symptômes.

Les questions à poser :

- l'âge, pas de délivrance avant 15 ans
- les pathologies du patient :
 - celles contre-indiquant ces médicaments : antécédent ou facteur de risque d'AVC, HTA sévère ou mal équilibrée, insuffisance coronarienne sévère, antécédents d'épilepsie, risque de glaucome à angle fermé, risque de rétention urinaire du fait de troubles urétro-prostatiques
 - celles justifiant un avis médical : maladies cardiovasculaires, HTA, troubles neurologiques, hyperthyroïdie, diabète
- la prise de traitement :

 (autre vasoconstricteur décongestionnant oral ou nasal = contre-indication ;
- prise d'un alcaloïde de l'ergot ou un IMAO-A selectif = nécessité d'un avis médical.

Il convient d'expliquer le mode d'action et l'effet purement symptomatique de ces médicaments et leurs risques.

Enfin:

- rappel de la posologie et de la durée du traitement (max 5 j).

Les médicaments concernés sont Actifed® rhume, Dolirhume® paracétamol et pseudoéphédrine, Dolirhume® pro, Humex® rhume, Rhinadvil® rhume ibuprofène/pseudoéphédrine, Rhinadvil® caps rhume ibuprofène/pseudoéphédrine, Rhinureflex®, Rhumagrip®, Nurofen® rhume.

ANSM. Fiche d'aide à la dispensation des vasoconstricteurs par voie orale. Novembre 2022.

E- Terlipressine (Glypressine®, ...): information sur le risque d'insuffisance respiratoire sévère et de sepsis/choc septique en cas de syndrome hépatorénal de type 1

La terlipressine, analogue de synthèse de la vasopressine utilisée (en i.v) pour réduire la pression portale, par effet de vasoconstriction au niveau du système porte, dans le traitement des hémorragies digestives par rupture de varices oesophagiennes, mais également dans le syndrome hépato-rénal de type 1 pour faire diminuer la créatininémie. Dans cette indication, la terlipressine peut être à l'origine d'insuffisance respiratoire sévère voire fatale et augmente le risque de sepsis/choc septique. Cette information de l'ANSM fait état des situations les plus à risque de telles complications graves et indique pour les spécialistés concernées, les situations où l'utilisation de la terlipressine doit être évitée (insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique aiguë) ainsi que la nécessité d'une stabilisation préalable de troubles respiratoires, et la préférence de l'administration i.v continue par rapport à l'utilisation en bolus.

ANSM. Terlipressine: insuffisance respiratoire sévère ou fatale et sepsis/choc chez les patients atteints d'un syndrome hépato-rénal de type 1 (SHR de type 1). 20/12/2023.

II- EFFETS DES MESURES PRISES EN 2018 POUR RÉDUIRE LE RISQUE DE SURVENUE DE MÉNINGIOME AVEC L'ACÉTATE DE CYPROTÉRONE (ANDROCUR®)

L'ANSM a fait état des résultats des actions mises en place depuis 2018 pour réduire le risque de méningiome associé à l'utilisation de fortes doses (≥25 mg/j) d'acétate de cyprotérone (Androcur® et ses génériques). Il avait alors été mis en évidence une multiplication du risque par 7 de ce risque pour les femmes traitées par ces fortes doses pendant plus de 6 mois et par 20 après 5

ans d'un tel traitement. Avait alors été revues les indications posologiques (dose minimale efficace), et demandé un dépistage de méningiome par IRM cérébrale, avant, puis sous traitement, une attestation annuelle d'information à ce sujet cosignée par la personne traitée et le médecin prescripteur, indispensable pour la délivrance en pharmacie.

Le GIS EPI-PHARE a réalisé une étude à partir du SNDS (Système National des Données de Santé) sur la période 2010-2021. Cette étude a mis en évidence une baisse marquée du nombre de personnes traitées par acétate de cyprotérone à forte dose: - 80 % pour les femmes, - 69 % pour les hommes et - 50 % pour les femmes transgenres, ce qui correspond à des arrêts de traitement (92 %) chez des personnes traitées en juin 2018 et à une diminution très importante des initiations de traitement (- 94 %). Parallèlement, le nombre d'interventions neurochirurgicales pour méningiomes associés à la prise d'acétate de cyproté-

rone diminuait fortement (7 femmes opérées en 2021 contre 95 en 2017).

Cette étude d'impact devrait être poursuivie comme celles réalisées pour les deux autres dérivés de la progestérone pouvant être responsables de méningiome (acétate de nomégestrol et chlormadinone, Lutényl® et Lutéran®).

ANSM. Androcur (acétate de cyprotérone): les mesures prises depuis 2018 ont permis une nette réduction du risque de méningiome. 01/12/2022.

III- LES INHIBITEURS DE DIPEPTIDYL PEPTIDASE – 4 (DPP-4) POURRAIENT AUGMENTER LE RISQUE DE CHOLÉCYSTITE

C'est la conclusion à laquelle a abouti une revue systématique avec méta-analyse de 82 études cliniques publiées jusqu'à juillet 2021 avec ces médicaments du diabète de type 2 (classe des gliptines) ainsi qu'avec les agonistes des récepteurs GLP1 (exénatide, liraglutide, dulaglutide, sémaglutide) et les inhibiteurs du sodium-glucose cotransporteur 2 (SGLT2, les gliflozines). Des données antérieures avaient suggéré l'association possible entre troubles de la vésicule biliaire et incrétinomimétiques comme les inhibiteurs de DPP-4 et les agonistes GLP1.

Dans la présente étude, l'analyse a porté sur 104 833 patients diabétiques de type 2 ayant reçu des médicaments appartenant à l'une de ces 3 classes thérapeutiques (ou un placebo). La classe des inhibiteurs de DPP-4 a été trouvée associée à une majoration du risque de pathologies de la vésicule biliaire ou des voies biliaires (+ 22 %, IC 95 : + 4 à + 43 %) avec la survenue en moyenne de 11 événements supplémentaires/10 000 patients-années par rapport à un placebo ou aux médicaments non incrétinomimétiques. Cette majoration de risque portait sur celui de cholécystites (+ 43 %). L'augmentation de ce risque n'était significative que pour les traitements dont la durée était supérieure ou égale à 26 semaines et ne

l'était pas pour les durées de traitements plus courtes.

Une méta-analyse en réseau, associée à cette première évaluation, portait sur 184 essais cliniques retrouvant une majoration du risque de troubles vésiculo-biliaires et de cholécystites avec les inhibiteurs de DPP-4 par comparaison avec les gliflozines (SGLT2 qui agissent sur le rein par inhibition de la réabsorption tubulaire de glucose) mais non significativement différente de ce qui est observé avec les agonistes GLP-1.

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence, les études analysées n'ayant pas inclus ce type d'évaluation, ces effets indésirables potentiels ne figurant pas dans leurs objectifs. Risque relativement faible (15 cas/10 000 patients-années). Rôle des incrétines (GPL-1) dans la contractilité des voies biliaires (par inhibition de la sécrétion de cholécystokinine)?

He L et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and gallbladder or biliary disease in type 2 diabetes: systematic review and pairwise and network analysis of randomised controlled trials. BMJ 2022; 377: e 068882. Doi: 10.1136/bmj-2021-068882.

IV- INHIBITEURS DES POINTS DE CONTRÔLE DE L'IMMUNITÉ CELLULAIRE ET INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE

Les inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité cellulaire (anti-PD₁, anti-PDL1, inhibiteurs du CTLA-4) correspondent à une avancée

majeure dans le traitement de nombreux cancers arrivés à un stade avancé. Ils sont cependant susceptibles d'induire, du fait de leur mécanisme d'action, des effets indésirables variés de mécanisme immunologique. Parmi celles-ci, figurent des atteintes endocriniennes dont les plus fréquentes sont des atteintes thyroïdiennes, hyper ou hypothyroïdies, le plus souvent de sévérité modérée voire asymptomatiques, des hypophysites pouvant être responsables de plusieurs types d'insuffisance hormonale et des diabètes par déficit insulinique.

Les atteintes surrénaliennes induites par ces médicaments apparaissent relativement rares et leur incidence de survenue discutée. Une revue des cas enregistrés dans la base des données de pharmacovigilance des USA (FAERS) s'est fixé comme objectif d'essayer de mieux caractériser les insuffisances surrénaliennes périphériques (non liées à une atteinte hypophysaire) enregistrées sous traitement par inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité (1). Les cas retenus pour cette évaluation étaient ceux d'insuffisance surrénalienne bien documentés et enregistrés entre le 01/01/2007 et le 31/12/2021. 1180 cas ont été retenus (1,3 % des effets indésirables notifiés avec ce type de médicament). Ce pourcentage était plus important en cas d'associations d'immunothérapies (anti-PD1 + anti-CLTA-4, essentiellement nivolumab + ipilimumab) que pour les traitements par un seul inhibiteur des points de contrôle de l'immunité cellulaire. Le risque de telles atteintes apparait plus grand chez les patients de plus de 65 ans que chez les patients plus jeunes. Dans 24 % des cas, il s'agissait de polyendocrinopathies (associations avec atteintes thyroidiennes ou des cellules β du pancréas). Les cas rapportés étaient classés sévères dans près de 80 % des cas (mais les effets indésirables sont d'autant plus notifiés qu'ils sont sévères). Les cas étaient plus fréquents chez les hommes que chez les femmes ce qui rejoint les conclusions d'une analyse de la base OMS de pharmacovigilance (Vigibase) (2).

Dans une mise au point récente sur les endocrinopathies associées à des immunothérapies (3), il est rappelé des recommandations faites à ce sujet en 2018 par la Société Française d'Endocrinologie (4). Les atteintes surrénaliennes sous immunothérapies doivent être considérées comme une urgence thérapeutique nécessitant l'instauration d'un traitement par hydrocortisone après prélèvement pour dosage du cortisol et si possible de l'ACTH. Il est également recommandé de la recherche d'anticorps anti-21 hydroxylase et réaliser une imagerie abdominale qui mettra en évidence une atrophie surrénalienne et surtout pour éliminer le diagnostic de métastases surrénaliennes bilatérales. En ce qui concerne l'évolution, l'atteinte surrénalienne est en général définitive, persistant malgré l'arrêt de l'immunothérapie.

- 1- Lu D et al. Immune checkpoint inhibitor-associated new-onset primary adrenal insufficiency: a retrospective analysis using the FAERS. J Endocrinol Invest 2022; 45:2131-7.
- 2- Grouthier V, Lebrun-Vignes B et al. Immune check-point inhibitor-associated primary adrenal insufficiency: WHO Vigibase report analysis. The Oncologists 2020; 25:696 701.
- 3- Smati S, Drui D. Toxicité endocrinienne des immunothérapies. Rev Geriatrie 2022 ; 47 : 107 113.
- 4- Castenetti F et al. French endocrine society guidance on endocrine side effects of immunotherapy. Endocr Relat Cancer 2019; 26: G1-18.

V- HYDROXYCHLOROQUINE ET EFFETS INDÉSIRABLES LORS DE L'UTILISATION HORS AMM POUR INFECTION COVID-19

Des auteurs italiens ont analysé l'évolution entre 2019 et 2020 des effets indésirables notifiés en comme imputables à l'hydroxychloroquine. Ce médicament anti-paludéen, ayant des indications dans la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux, la prévention des lucites et dermatites photo-aggravées, a été utilisé dès le début 2020 pour le traitement d'infections COVID-19. Il était cependant rapporté au bout de quelques mois l'absence d'efficacité l'hydroxychloroquine associée à un excès de mortalité lié au moins en partie aux effets indésirables de ce médicament et en France, la prescription dérogatoire de ce médicament à l'hôpital était interrompue.

L'analyse d'EudraVigilance fait état du passage de 2260 cas validés en 2019 à 6525 en 2020, l'augmentation étant plus particulièrement enregistrée entre avril et août 2020, date à laquelle les données de rapport bénéfice-risque défavorable ont été diffusées. L'augmentation des cas déclarés a porté plus particulièrement sur les atteintes rénales, hépatiques, les rhabdomyolyses, les complications cardiaques liées à l'allongement de l'intervalle QT, surtout dans le cadre de

l'association à l'azithromycine, ainsi que les troubles visuels dont la très nette majoration peut s'expliquer à l'utilisation de techniques de dépistage plus sensibles. Même si ce traitement n'est plus utilisé pour l'infection COVID-19, il semblerait qu'une utilisation frauduleuse existe, voire qu'elle soit proposée via des sites internet et, dans certains pays que ce médicament soit prescrit chez des patients refusant la vaccination.

Motala D et al. Safety profile of hydroxychloroquine used off-label for the treatment of patients with COVID-19: a descriptive study based on EudraVigilance data. Fund Clin Pharmacol 2022 online doi: 10.1111/fcp.12797.

VI- RISQUE D'ACCIDENTS THROMBO-EMBOLIQUES LORS DE TRAITEMENTS PAR DES INHIBITEURS DE JANUS KINASE (JAK) UTILISÉS DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES

Les inhibiteurs de janus kinases (JAK) ont des effets inhibiteurs sélectifs et réversibles sur ces enzymes impliquées dans les mécanismes physiopathologiques de maladies inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, rectocolite hémorragique, dermatite atopique...). L'efficacité de ces médicaments a été bien démontrée mais, rapidement, le risque d'une majoration de survenues de phénomènes thrombo-emboliques au niveau pulmonaire et portal a été rapporté, en particulier pour l'utilisation des plus fortes doses (1). Une étude menée sur des données de pharmacovigilance enregistrées aux USA par la FDA (FAERS) entre 2010 et 2019 confirmait le risque d'embolie pulmonaire en particulier pour le tofacitinib (2). Il était noté que le caractère rétrospectif et déclaratif des données ainsi acquises nécessitait une interprétation prudente car concernant des patients traités pour des pathologies qui, par elles-même, sont des facteurs de risque de thrombo-embolisme.

Tout récemment, était publiée une étude par l'équipe de pharmaco-épidémiologie de Bordeaux (3) basée sur le suivi de patients traités pour 2 des inhibiteurs de JAK, baracitinib (Olumiant®) et tofacitinib (Xeljanz®). Sur 5 870 patients traités par ces 2 inhibiteurs de JAK, 92 ont présenté sur les 20 mois de suivi, un accident thromboembolique veineux dans 41 % des cas ou artériel (59 %) dans un délai moyen de 4,6 mois après le début du traitement pour les accidents veineux et 6,1 pour les accidents artériels. Le risque était multiplié par 8,27 pour les premiers et par 9,27 pour les seconds pendant la prise du traitement et restait augmenté les 30 jours suivant l'arrêt.

Au niveau de l'Agence européenne du médicament (EMA), une évaluation de ces données avait été réalisée en février 2022. Son comité de Phar-

macovigilance (PRAC) a émis en fonction de cette réévaluation qui intégrait les résultats d'un essai clinique avec le tofacitinib et les résultats préliminaires d'une étude observationnelle portant sur le baracitinib, plusieurs recommandations, fin octobre (4). Celles-ci visaient à réduire le risque thrombo-embolique ainsi que d'autres (infections graves, cancers) dans le cadre de leur utilisation dans les maladies inflammatoires chroniques. Ces recommandations étaient que ces médicaments ne peuvent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients de plus de 65 ans, chez ceux ayant des facteurs de risque cardiovasculaire majeurs (risque d'infarctus ou d'AVC) ou de cancer et ceux présentant un tabagisme (présent ou passé). Les inhibiteurs de JAK devraient (enfin) être utilisés avec prudence en cas de risque d'accident thrombo-embolique veineux et avec une posologie réduite.

Les inhibiteurs de JAK concernés par ces recommandations sont les suivants : Olumiant® (baricitinib), Xeljanz® (tofacitinib), Rinvoq® (upadacitinib), Juseleca® (filgotinib), Cibingo® (abrocitinib) ce dernier indiqué dans la dermatite atopique.

Ces recommandations s'ajouteront à d'autres déjà notées dans le RCP lorsque la Commission Européenne valide les conclusions de l'EMA.

- 1- Verden A et al. Analysis of spontaneous postmarket case reports submitted to the FDA regarding thromboembolic adverse events and JAK inhibitors. Drug Safety 2018; 41 (4): 357-61.
- 2- Setyavan J et al. Reporting of thromboembolic events with JAK inhibitors: analysis of the FAERS database 2010 2019. Drug Safety 2021; 44 (8): 889-897.
- 3- Gouverneur A et al. JAK inhibitors and risk of major cardiovascular events or venous thrombo-

embolism : a sefl-controlled case series study. Eur J Clin Pharmacol 2022 décembre, 78 (12) : 1981-1990.

4- ANSM. Retour d'information sur le PRAC de novembre 2022 (24-27 octobre publié le 04/11/2022).

VII- COTRIMOXAZOLE (Bactrim®) : BILAN DES EFFETS INDÉSIRABLES NOTIFIÉS EN PHARMACOVIGILANCE ET DE LEUR ÉVITABILITÉ

Sur le marché en, France depuis 1970, le cotrimoxazole : sulfaméthoxazole + triméthoprime a longtemps été considéré comme étant une association bactéricide (par inhibition de la synthèse d'acide folique au sein des bactéries) bien tolérée avec de nombreuses indications dans le traitement de 1ère intention d'infections aiguës et chroniques. Cette large utilisation s'est avérée associée à un certain nombre d'effets indésirables en particulier cutanés mais aussi hépatiques, hématologiques, rénaux dont certains pouvant être (rarement) sévères voire menacer le pronostic vital. Les indications ont ensuite été limitées.

Le CRPV de Bordeaux a évalué rétrospectivement les données des effets indésirables notifiés entre 2009 et 2014 pour déterminer leur incidence et leur nature ainsi que leur caractère évitable en analysant le respect ou non des indications telles que figurant dans le RCP de ce médicament. Ont été retenus 103 effets indésirables observés chez 96 patients (d'âge moven 60,5 ans dont près de 60 % d'hommes). Dans 49 cas, le cotrimoxazole était le seul médicament dont l'imputabilité était retenue. Près de la moitié des cas étaient des effets cutanés dont 1 cas de syndrome de Lyell, 2 de syndrome de Stevens-Johnson et 6 de syndrome DRESS. 25 effets indésirables étaient de nature hématologique (anémies, neutropénies, agranulocytoses ou pancytopénies). Plus rarement étaient notifiés des cas d'atteintes rénales (7 cas), hépatiques (5 cas dont 1 avec mise en jeu du pronostic vital) ou neurologiques (5 cas). Dans près de la moitié des cas notifiés, le patient avait été hospitalisé ou avait vu son hospitalisation prolongée du fait de l'effet indésirable.

Dans 2/3 des cas, au moins une des recommandations d'utilisation (telles qu'apparaissant dans le RCP) n'était pas prise en compte dont 2 cas de prescription malgré une contre-indication :

Une fois en association au méthotrexate (majoration du risque de sa toxicité hématologique par défixation protéique et réduction de son élimination rénale ainsi que par inhibition additive de la déhydrofolate réductase.

- Une fois, prescription chez un patient ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité au cotrimoxazole (neutropénie).

Parmi les associations à prendre en compte, étaient signalées la coprescription d'un médicament hyperkaliémiant dans 35 cas, une durée de traitement supérieure à 10 j chez 22 patients âgés de plus de 65 ans et dans 2 cas chez des patients ayant un déficit connu en acide folique. Dans 6 cas, le traitement avait été poursuivi malgré la survenue de troubles hématologiques ou cutanés.

Dans 26 cas, l'indication thérapeutique n'était pas appropriée dont un cas d'hépatite fulminante au Bactrim® qui était prescrit en traitement prophylactique d'infection urinaire après une cystoscopie.

Au total, un nombre important d'effets indésirables évitables.

Cette étude a des limites dont son caractère rétrospectif et le fait qu'il s'agit de notifications spontanées.

On peut aussi remarquer que certains effets indésirables ne figurent pas dans les données de cette étude. Le meilleur exemple est celui des hyperkaliémies, un effet indésirable bien documenté lié à d'inhibition des échanges effet dium/potassium au niveau du tube contourné distal (effet pseudo-antialdostérone). Une étude observationnelle récente (2) a mis en évidence une incidence non négligeable d'un tel effet (28 % dans une évaluation rétrospective sur un groupe de patients traités par cotrimoxazole). Dans cette étude, l'hyperkaliémie était retrouvée dans ¾ des cas, chez des patients avec des médicaments ayant par ailleurs des traitements pouvant favoriser l'hyperkaliémie (inhibiteurs du système rénineangiotensine en particulier, mais aussi AINS, héparines, immunosuppresseurs type ciclosporine... ainsi que sels de potassium, spironolactone).

A noter que, même si ce médicament est ancien, largement utilisé, des effets indésirables moins connus sont par ailleurs toujours possibles. A titre d'exemple, on peut citer parmi les publications récentes deux cas de pancréatites aiguës (3) survenues 8 et 6 j après instauration du traitement et documentées par des tests de transformation lymphocytaire positifs pour le cotrimoxazole et avec la notion dans un cas d'une réintroduction positive, dans l'autre d'un épisode antérieur de pancréatite aiguë lors d'un traitement par cotrimoxazole.

- 1- Coppry M et al. Adverse reactions induced by cotrimoxazole: still a lot of preventable harm. Fund Clin Pharmacol 2022; 36: 421-6.
- 2- AdAwi RMA. Incidence of co-trimoxazole-induced hyperkalemia in a tertiary care hospital. Risk Management Healthare Policy 2021; 14: 519-25.
- 3- Chul Kim J et al. Case Reports of Trimethoprim/Sulfamethoxazole-Induced Pancreatitis Confirmed With a Lymphocyte Transformation Test. Journal of the American Society of Nephrology 2022; 33:847 abstr. SA-P0881.

VIII- ALERTE SUR LES RISQUES D'ABUS/DÉPENDANCE AVEC LES GABAPENTINOÏDES

L'utilisation de la gabapentine (Neurontin®) et de la prégabaline (Lyrica®) est en forte majoration dépassant nettement ce qui est attendu en fonction de leurs indications (épilepsie et douleurs neuropathiques avec, en plus, pour la prégabaline, les troubles anxieux généralisés chez l'adulte). Une utilisation de ces médicaments s'est développée dans le traitement de la douleur dans l'objectif de réduire l'usage des opioïdes. Il s'est en fait avéré qu'à l'opposé, les gabapentinoïdes tendaient plutôt à majorer la consommation d'opioïdes et à favoriser leur abus/mésusage. On assiste depuis ces dernières années à un abus croissant de consommation de prégabaline. Le risque est plus grand qu'avec la gabapentine, ceci pour des raisons pharmacocinétiques (effet plateau de l'absorption de la gabapentine et absorption plus lente avec tmax 3 - 4 h versus 1 h avec la prégabaline et qui n'augmente pas de façon linéaire avec les quantités ingérées).

La Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) a de ce fait souhaité communiquer sur le risque d'abus/dépendance aux gabapentinoïdes (1).

Les gabapentinoïdes sont des dérivés structurels de la molécule de GABA qui ont pour effet une baisse d'activité des canaux calciques voltage-dépendants présynaptiques au niveau du système nerveux central. Il en résulte une moindre libération de neurotransmetteurs dont il résulte une baisse d'excitabilité des neurones. Il est d'abord fait état du fait que la gabapentine peut être considérée efficace dans la névralgie post zostérienne et la neuropathie diabétique périphérique sans efficacité réellement démontrée dans d'autres types de neuropathies. La prégabaline, quant à elle, peut être considérée efficace dans la névralgie

post-zostérienne, la neuropathie diabétique ainsi que dans la neuropathie post traumatique sans preuve d'efficacité démontrée dans d'autres types de douleurs neurologiques.

Il est observé actuellement une très nette augmentation des dépressions respiratoires et/ou des décès liés à leur utilisation souvent en association avec des opioïdes dans de nombreux pays. En France, le suivi intitulé DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances) le réseau d'addictovigilance confirme l'existence récente d'une très importante majoration du nombre des décès imputables aux gabapentinoïdes concomittante à celle liée aux opioïdes ou à la cocaïne et expliqués avec une dépression respiratoire (2). Des constatations similaires ont été faites dans d'autres pays, en particulier les USA et la Grande Bretagne. Le système français d'addictovigilance a recueilli de 2010 à 2019, 265 notifications d'abus de gabapentinoïdes responsables de complications cliniques (dont 258 avec la prégabaline) (3). 145 de ces cas étaient enregistrés chez des personnes qui consomment des drogues.

Les complications associées à cet usage abusif étaient d'abord des effets neurologiques essentiellement des troubles de vigilance (coma), puis des troubles psychiatriques (essentiellement troubles du comportement, agitation, agressivité, impulsivité, désinhibition...), des troubles respiratoires (dyspnée), cardiaques (troubles du rythme). Le mésusage de gabapentinoïdes est devenu récemment la première cause de décès liés à un usage détourné de médicaments.

Les gabapentinoïdes (essentiellement la prégabaline) sont passés en tête des médicaments figurant sur ces ordonnances falsifiées selon les données les plus récentes de l'enquête OSIAP.

Parmi les effets recherchés dans le cadre de ce mésusage figurent la recherche d'euphorie, de psychostimulation.

Il convient donc d'être particulièrement vigilant vis-à-vis de ce risque dont la prise en charge est souvent difficile (risque de syndrome de sevrage).

1- SFPT (Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique) 11/12/2022 sur Pharmacofact.

https://sfpt-fr.org/pharmacofact-blog/1742-f003-alerte-sur-le-risque-d'abus-dépendance-avec-la-gabapantine-et-la-pregabaline

- 2- Foult Sam-Laï N et al. Les gabapentinoïdes dans DRAMES (décès en relation avec l'abus de médicaments et substances) et DTA (décès toxiques par antalgiques). Combien de cas ? Toxicologie Analytique et clinique dec 2020.
- 3-Tambon M et al. Gabapentinoid abuse in France: evidence on health consequences and new points of vigilance. Front. Psychiatry 2021; 12:639780.doi:10.3389/fpsyt.2021.639780.

IX- INHIBITEURS DE FACTEUR Xa (AOD) : UN RISQUE ACCRU DE PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE ?

Les anticoagulants oraux directs (AOD) représentent une alternative à l'utilisation des AVK en particulier dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire. La notification de cas et des données de pharmacovigilance ont fait état de la survenue de pneumopathies interstitielles associées à la prise de ces médicaments (1).

Une étude pharmaco-épidémiologique a été réalisée par une équipe de chercheurs d'un hôpital de Taïwan (2). Il s'agit d'une étude menée de façon rétrospective sur la base de données de l'assurance maladie de ce pays. Les données concernaient 106 044 patients d'âge moyen 73 ans, sous traitement anticoagulant en raison d'une FA non valvulaire entre juin 2012 et décembre 2017. 61 % d'entre eux étaient traités par inhibiteur du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban, édoxaban) dans 60,9 % des cas, par dabigatran (AOD inhibiteur direct de la thrombine) dans 21,2 % des cas et par AVK (warfarine) dans 17,9 %.

La survenue de pneumopathie interstitielle chez les patients sous AOD était comparée à celle chez les patients sous AVK. Il était retrouvé une incidence de survenue de pneumopathie interstitielle de 0,29 cas/100 patients-années sous inhibiteur de facteur Xa, de 0,22 cas/100 patients-années pour le dabigatran contre 0,17 pour la warfarine. La différence avec l'AVK était significative seulement pour les inhibiteurs de facteur Xa, ces résultats vont dans le sens de ceux rapportés précédemment mais doivent être pris en compte avec prudence, les patients recevant un AOD plutôt qu'un AVK en raison peut-être d'un contexte pathologique différent. Ils doivent cependant amener à faire évoquer le rôle potentiel d'un AOD en cas de survenue d'une pneumopathie interstitielle. Le rôle d'associations à l'amiodarone et à des inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques reste par ailleurs à évaluer.

- 1- Rashi E et al. Direct oral anticoagulant and interstitial lung disease ermerging clues from pharmacovigilance. Drug Saf 2020; 43:1191-1194.
- 2- Chan Y-H et al. Development of interstitial lung disease among patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulants in Taiwan. JAMA Network Open 2022 : 5 (11) : e2243307, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.43307.

ADALIMUMAB (Humira®)

Colite ischémique

Cas rapporté chez une patiente âgée de 45 ans traitée par adalimumab pour polyarthrite rhumatoïde. Hospitalisée pour douleurs abdominales intenses déclenchées par la prise de nourriture, constipation opiniâtre, quelques selles sanglantes. A l'examen, tachycardie, bas abdomen tendu et hématochézie (sang rouge mélangé aux selles). Biologihyperleucocytose quement, modérée, taux élevé de protéine C réactive et hyperlactatémie. A la coloscopie, insévère flammation diffuse avec oedème muqueux, aspect dispersé d'érosions, avec érythème et ulcérations. Colite ischémique confirmée histologiquement. Après 3 jours d'arrêt du traitement, évolution rapidement favorable. Pas de réapparition ensuite abdominales douleurs d'hématochézie.

Deb A et al. Abdominal pain and haematochezia in a 45year-old woman with rheumatoid arthritis receiving adalimumab treatment. BMJ Case Rep. juin

2021;14(6):e244130. DOI:10.1136/bcr-2021-244130

CIPROFLOXACINE (Ciflox®, ...) DRESS syndrome

Cas rapporté chez un patient âgé de 46 ans aux antécédents de psoriasis pustuleux. Trois jours après mise en route d'un traitement par ciprofloxacine, apparition de lésions érythémato-squameuses de diffusion rapide avec oedème, prurit,

fièvre. Biologiquement, syninflammatoire drome avec hyperéosinophilie. élévation de la créatininémie, des CPK. Arrêt du traitement par ciprofloxacine, mise sous corticoïdes, traitements locaux et correction des troubles hydroélectrolytiques. **Evolution** favorable dans la semaine qui suivait. Très rares cas de DRESS syndrome avec les fluoroquinolones.

Hali F et al. Cirpofloxacin DRESS syndrome complicated by rhabdomyolysis. Revue Française d'Allergologie. sept 2022;62(5):510-511.

LEFLUNOMIDE

(Arava®, ...)

Ulcérations cutanées

Patiente âgée de 68 ans traitée depuis 12 ans par léflunomide pour une polyarthrite rhuma-(médicament toïde d'effet immunosuppresseur ayant cette indication). Apparition depuis 2 ans d'ulcérations douloureuses cutanées et muqueuses disparaissant au bout de 6 semaines environ pour réapparaitre ensuite. A la biopsie: ulcères cutanés, altérations vasculaires avec fibrose, nécrose adipeuse et Biologiqueinflammation. ment, augmentation de CRP et de facteur rhumatoïde, anticorps antinucléaires. Evolution lentement favorable avec arrêt de léflunomide. Guérison progressive des ulcérations. Effet signalé dans le RCP comme étant de fréquence indéterminée.

Vittori MR et al. Leflunomideinduced and paraneoplastic ulcers in a rheumatoid arthritis patient. JAAD Case Reports. 24 déc 2022;(30).

LISINOPRIL (Zestril®, ...) Angioedème intestinal

Patiente âgée de 63 ans, traitée depuis 7 ans par lisinopril pour une HTA, hospitalisée en raison de la survenue depuis 3 iours de douleurs abdominales sévères de majoration progressive. Parallèlement, diarrhée aqueuse abondante, frissons, nausées, hypersudation. Bilan complet sans anomalie retrouvée en dehors de la mise en évidence au scanner abdominal d'épaississements oedèmateux de la paroi des anses intestinales et d'une ascite. Diagnostic retenu d'angioedème intestinal. Arrêt de l'IEC et traitement symptomatique. Evolution favorable. Trois mois plus tard, le scanner ne retrouvait plus d'épaississement des parois intestinales. Savoir évoquer le rôle d'un traitement par IEC même d'instauration ancienne.

Johnson BW et al. Lisinoprilinduced small bowel angioedema: an unusual cause of severe abdminal pain. American Journal of Case Reports. janv 2022;23(1):e937895.

OFLOXACINE (Oflocet®, ...) Pancytopénie

Chez un patient âgé de 58 ans recevant depuis 7 jours cette fluoroquinolone dans le cadre du traitement d'une diarrhée et hospitalisé en raison de faiblesse, saignements au niveau des gencives, ecchymoses depuis 2 jours. Mise en évidence au bilan biologique d'une anémie sévère avec leucopénie et thrombopénie;

une ponction médullaire objective un taux réduit de mégacaryocytes et un défaut de maturation myéloïde. Il est alors retrouvé la notion de la survenue d'une pancytopénie 3 ans plus tôt après une prise d'ofloxacine. Traitement alors interrompu remplacé par une antibiothérapie fluoroquinolones et transfusion sanguine. Evolution sur le plan clinique et biologique favorable dans les 10 jours. Effet indésirable rare mais documenté des fluoroquinolones.

Gupta N et al. Ofloxacininduced recurrent pancytopenia. Blood Research. 57(3):173.

PANTOPRAZOLE

(Eupantol®, Inipomp®, ...) Néphropathie tubulointerstielle, neuropathie périphérique

Cas rapporté chez une patiente âgée de 70 ans traitée depuis un an par pantoprazole pour une gastrite antrale. Hospitalisée en raison d'une sensation de fatigue intense et sensation d'engourdissement des membres inférieurs. Α l'examen, neuropathie sensitive des membres inférieurs. Biologiquement, anémie normocytaire, augmentation de VS, augmentation de la créatininémie, hyponatrémie, hypokaliémie, hypomagnésémie. Biopsie rénale: infiltration lymphoplasmocytaire l'interstitium et sclérose glomérulaire. Bilan neurologique concluant à une neuropathie axonale chronique. Arrêt progressif du pantoprazole et administration de magnésium. Evolution favorable de la créatininémie et des anomalies hydro-électrolytiques et disparition progressive de la neuropathie périphérique.

Rôle de l'hypomagnésémie? Abdulla MC. Chronic Tubulointerstitial Nephritis and Peripheral Neuropathy Probably Due to Pantoprazole Mimicking Systemic Disease. Hosp Pharm. févr 2023;58(1):30-33.

DOI:10.1177/001857872211 13961

QUETIAPINE (Xéroquel®) Hypersexualité

Deux observations (patient de 34 ans et patiente de 73 ans) traités pour troubles bipolaires et qui ont présenté après quelques semaines de ce traitement une augmentation compulsive du désir sexuel sans modification thymique. Evolution favorable après réduction posologique dans un cas, arrêt du traitement dans l'autre; remplacement l'olanzapine (pour lequel on retrouve cependant au moins un cas dans la littérature, cas également avec la rispéridone d'avantage avec l'aripiprazole). Mécanismes pharmacologiques non définis. Le plus généralement, les antipsychotiques sont considérés pouvoir être à l'origine de d'une baisse libido, d'anorgasmie...

Meyer G et al. Quétiapine et hypersexualité: à propos de deux cas. Thérapie. 2022;(77):381-3.

RITUXIMAB (Mabthera®) Maladie de Crohn

Cas rapporté chez une adolescente de 14 ans recevant ce traitement anticorps monoclonal anti CD20 des lymphocytes B dans le cadre de la prise en charge d'un syndrome néphrotique réfractaire diagnostiqué 7 ans plus tôt et

traité par ciclosporine. Après nouvelle récidive du syndrome néphrotique, introduction du traitement par rituximab. 10 mois après la première administration, apparition de douleurs abdominales et de nombreux épisodes de diarrhée. Diagnostic posé de maladie de Crohn avec à l'histologie mise en évidence d'une déplétion en lymphocytes B CD20 + au niveau de la muqueuse intestinale. Evolution favorable après l'arrêt du traitement et mise en évidence à distance d'une réapparition des lymphocytes B CD20 +. Quelques cas rapportés dans la littéradepuis 2016. ture Machida S et al. Rituximabinduced Crohn's disease in a child with refractory nephrotic syndrome. Pediatrics International. déc 2022;(1).

VALACICLOVIR (Zélitrex®)

Insuffisance rénale aiguë Cas rapporté chez une patiente âgée de 72 ans pour une infection par herpès virus. Patiente par ailleurs hypertendue traitée par olmésartan. Fonction rénale normale lors de bilans récents. Deux jours après la mise en route du traitement par valaciclovir, hospitalisée en urgence pour dysarthrie et troubles de l'équilibre et de la dextérité. Bilan d'imagerie cérébrale (scanner et IRM) sans anomalie. Il est mis en évidence une altération de la fonction rénale. Mise en évidence alors d'une insuffisance rénale aiguë sévère nécessitant le recours l'hémodialyse. de Arrêt l'olmésartan (après arrêt initial du valaciclovir). Biopsie rénale objectivant une atteinte tubulaire aiguë avec éosinophiles dans la lumière tubulaire et nécrose des cellules épithéliales. Evolution favorable de la fonction rénale et des troubles neurologiques après 3 séances de dialyse. Reprise ultérieure sans problème l'olmésartan. de Kato K et al. Valacyclovirassociated acute kidney injury and encephalopathy in an elderly woman with normal kidney function: a case report. CEN Case Rep [Internet]. 18 nov 2022 [cité 18 janv 2023]; Disponible https://link.springer.com/10.1 007/s13730-022-00748-5DOI:10.1007/s13730-022-00748-5