

VigipharmAmiens



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

CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

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

Rédacteur en chef

Pr. M. Andréjak

Ont également participé à ce numéro :

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

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

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

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

Reflets de la littérature :
<https://www.zotero.org/vigipharmamiens/items>

SOMMAIRE

I - INFORMATIONS DE L'ANSM, DES AUTRES AGENCES DU MÉDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	2
<i>A - Mesures de limitation du risque d'effets indésirables graves associés à l'utilisation des inhibiteurs de janus kinase dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques</i>	2
<i>B - Recommandations de l'ANSM pour limiter les effets indésirables des collyres mydriatiques chez les enfants</i>	2
<i>C - Evaluation par le PRAC du risque de complication ischémique cérébrovasculaire associé à la pseudoéphédrine</i>	3
<i>D - La barre de sécabilité du nouveau comprimé de Néofordex® est supprimée.</i>	3
<i>E -Présence de sibutramine (Sibutral® retiré du marché en 2010) et de sildénafil détectée dans des compléments alimentaires dont la commercialisation est suspendue.</i>	3
<i>F -Risque de complications infectieuses graves sous AINS. Rappel par l'ANSM des moyens de prévenir.</i>	4
<i>G - Risque de malformations après exposition in utero à l'hydroxychloroquine (Plaquénil®)</i>	4
<i>H - Modifications des conditions de prescription et de délivrance du topiramate chez les adolescentes et femmes en âge de procréer</i>	5
<i>I- Troubles neurodéveloppementaux et exposition in utero au valproate ou ses dérivés. Rôle également de l'exposition paternelle ?</i>	5
<i>J- Théralène 4% buvable : pipette maintenant graduée en mg (et non plus en gouttes)</i>	5
II - DEMANDE DE RETRAIT D'AMM OU DE PRESCRIPTION MÉDICALE OBLIGATOIRE DE LA CYPROHEPTADINE (PERIACTINE®) PAR LA SFPT	6
III - INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES CONTRE-INDIQUÉES ET HOSPITALISATIONS EN URGENCE	6
IV – REFLETS DE LA LITTÉRATURE	8

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 - Mesures de limitation du risque d'effets indésirables graves associés à l'utilisation des inhibiteurs de janus kinase dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques

A la suite de plusieurs alertes puis d'une réévaluation par l'EMA du risque d'effets indésirables graves avec les anti JAK ayant des indications dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante active, la rectocolite hémorragique, la dermatite atopique, les pelades, des restrictions dans leur utilisation ont été décidées.

Les molécules concernées sont :

- l'abrocitinib (Cibinqo®)
- la baracitinib (Olumiant®)
- le filgotinib (Jyseleca®)
- le tofacitinib (Xeljanz®)
- et l'upacitinib (Rinvoq®)

N'ont pas été concernés par cette réévaluation européenne les inhibiteurs de JAK que sont le ruxolitinib (Jakavi®) et le fédératinib (Inrêbic®) utilisés pour le traitement de troubles myélo-prolifératifs.

Les effets indésirables graves (dont certains peuvent mettre en jeu le pronostic vital) pouvant résulter de l'utilisation de ces médicaments sont :

- troubles cardiovasculaires majeurs,
- accidents thrombo-emboliques veineux,
- infections graves,
- tumeurs malignes.

Pour réduire ces risques, il a été décidé que ces médicaments ne devaient pas (sauf absence d'alternative thérapeutique) être utilisés chez les patients :

- âgés de 65 ans et plus,
- fumeurs ou ayant fumé longtemps,
- présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire ou de tumeur maligne.

Il est demandé aux prescripteurs d'informer les patients de ces risques et de prendre des mesures de surveillance adaptées avec en particulier, un examen dermatologique régulier en raison du risque de cancer cutané.

ANSM. Inhibiteurs de Janus kinase et traitement des maladies inflammatoires chroniques : restric-

tions d'utilisation pour diminuer le risque d'effets indésirables graves. 17/04/2023.

B - Recommandations de l'ANSM pour limiter les effets indésirables des collyres mydriatiques chez les enfants

Il s'agit du renouvellement de recommandations déjà formulées en 2017 qui s'explique par la persistance d'effets indésirables associés à l'instillation de collyres mydriatiques chez des enfants. Pour rappel, ceux-ci sont de 2 types atropiniques antimuscariniques (atropine, cyclopentolate Skiacol®, tropicamide Mydriaticum®) et alpha-stimulants (phényléphrine Néosynéphrine®).

Il s'agit d'effets indésirables systémiques pouvant être liés à une administration incorrecte, une ingestion accidentelle, le non respect des doses à l'origine d'un passage du principe actif dans la circulation. Ces effets surviennent dans les 20 à 30 minutes qui suivent l'administration. Ils peuvent être non graves (rougeur du visage, sécheresse de bouche) mais aussi graves dont fièvre sévère, agitation, hyperexcitation, somnolence, hallucinations, céphalées, troubles de l'équilibre, tachycardie, élévation tensionnelle, ralentissement du transit voire occlusion.

Il est rappelé aux parents de ne pas laisser les collyres à la portée des enfants et de respecter strictement les modalités d'administration du collyre et la dose adaptée à l'âge. Après l'administration, il faut appuyer sur l'angle interne de l'œil pendant 1 à 2 minutes et essuyer la joue de l'enfant puis surveiller les enfants pendant une trentaine de minutes.

Il est rappelé aux médecins prescripteurs, aux orthoptistes et aux pharmaciens l'importance de respecter les contre-indications et les modalités d'administration (voir le RCP), de prendre en compte le risque de surdosage en cas d'iris foncés (qui se dilatent moins facilement que les iris clairs) de privilégier l'utilisation de tropicamide (Mydriaticum®) à l'atropine chez les prématurés et les nouveaux-nés. Enfin, il est rappelé la contre-indication avant 12 ans de la néosynéphrine 5 et 10% et de l'atropine 1%.

ANSM Comment limiter la survenue des effets indésirables des collyres mydriatiques chez les enfants. 06/04/2023.

C -Evaluation par le PRAC du risque de complication ischémique cérébrovasculaire associé à la pseudoéphédrine

La pseudoéphédrine est un agent alpha-sympathomimétique qui peut être utilisé comme décongestionnant nasal pour réduire la rhinorrhée et l'obstruction nasale au cours des affections rhinopharyngées de l'adulte. Elle est associée à différents principes actifs : avec paracétamol dans Actifed rhume®, Dolirhume®, Dolirhume pro®, Humex rhume®, avec ibuprofène dans Adviltab rhume®, Nurofen rhume® et Rhinadvil rhume®.

L'effet sur la congestion rhinopharyngée est lié à la vasoconstriction résultant de la stimulation alpha-adrénergique. Cette dernière peut être à l'origine d'AVC ischémique dont le niveau de risque va faire l'objet d'une évaluation par le PRAC (Comité de Pharmacovigilance de l'Agence Européenne du Médicament). Seront en particulier étudié le risque d'encéphalopathie postérieure (PRES) et celui du syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS). Des cas de tels syndromes ont été rapportés au système de pharmacovigilance et ont fait l'objet de publications dans la littérature. Il est indiqué qu'à la suite de cette réévaluation, les AMM des médicaments contenant de la pseudoéphédrine pourraient être revues, maintenues, modifiées ou suspendues.

EMA. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 6 – 9 February 2023. Internet Document : 10 Feb 2023. Available from : URL :

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-6-9-february-2023>

D - La barre de sécabilité du nouveau comprimé de Néofordex® est supprimée.

L'ANSM souhaite, pour éviter un risque d'erreur médicamenteuse, attirer l'attention des patients et des professionnels de santé sur les risques d'erreurs liés à la nouvelle présentation de la spécialité Néofordex® sous la forme de comprimés de 40mg de dexaméthasone indiquée en association dans le myélome multiple symptomatique qui ne seront plus sécables à partir du 15/05/2023. Cette nouvelle forme va coexister pendant plusieurs semaines avec l'ancienne qui était sécable, jusqu'à épuisement des stocks.

Ceci est justifié par la perte d'efficacité du demi-comprimé non utilisé lorsqu'il est en contact avec l'air ambiant après sortie du blister.

Pour les patients pour lesquels la dose doit être réduite à 20mg (patients âgés et/ou fragiles, situations requises par le protocole thérapeutique), il est recommandé de prescrire d'autres formules de dexaméthasone (préparations pharmaceutiques ou une solution buvable qui sera prochainement disponible (Dexliq® 4mg/ml).

ANSM. Néofordex 40mg (dexaméthasone) : attention au risque d'erreur médicamenteuse avec le nouveau comprimé sans barre de sécabilité et lettre d'information du laboratoire aux hématologues, oncologues et pharmaciens hospitaliers. 24/04/2023

E -Présence de sibutramine (Sibutral® retiré du marché en 2010) et de sildénafil détectée dans des compléments alimentaires dont la commercialisation est suspendue.

A la suite d'une alerte provenant du réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, des Centres de Toxicovigilance et des Centres Antipoison, faisant état de nombreux effets indésirables enregistrés chez une vingtaine de personnes ayant consommé des produits Trex (Trex Tea poudre, Trex Caps gélule et Trex Plus cp effervescents), une **décision de police sanitaire** a été prise par l'ANSM afin de suspendre toute forme de commercialisation de ces produits. Ceux-ci étaient présentés comme des produits naturels « détox » permettant amincissement et perte de poids. Ces produits étaient vendus sur Internet via des sites revendeurs et les réseaux sociaux ainsi que dans des magasins et sur des étals de marché.

En effet, des analyses ont mis en évidence au sein de ces produits deux principes actifs correspondant à des médicaments,

- la **sibutramine** sur le marché comme anorexigène sous le nom de Sibutral jusqu'à son retrait d'AMM en 2010 (effets indésirables en particulier cardiovasculaires).
- le **sildénafil** (Viagra®, Revatio® et génériques) inhibiteur de la phosphodiesterase 5, indiqué dans les troubles de l'érection et l'hypertension artérielle pulmonaire.

Les effets indésirables rapportés étaient troubles du rythme cardiaque, HTA, tachycardie, palpitations, douleurs thoraciques, céphalées, rougeur faciale, troubles visuels...

Il est demandé aux personnes possédant un produit de la gamme Trex de ne plus l'utiliser et en cas d'effet indésirable de consulter son médecin ou en cas d'urgence un centre anti-poison ou le 15.

ANSM. L'ANSM suspend la commercialisation des produits Trex Tea, Trex Caps et Trex Plus. 11/04/2023

F -Risque de complications infectieuses graves sous AINS. Rappel par l'ANSM des moyens de prévenir.

Lors de la Journée de Pharmacovigilance du CRPV d'AMIENS en Octobre 2019, Annie-Pierre JONVILLE-BERA avait fait une présentation sur ce thème intitulée « AINS et infections bactériennes graves. Mythe ou réalité ? ». Il y était fait état d'une enquête nationale ciblée sur cette thématique coordonnée par les CRPV de TOURS et de MARSEILLE en particulier, infections invasives à Streptocoques et évaluant ce risque pour l'ibuprofène et le kétoprofène. Cette enquête avait conclu à un rôle aggravant des AINS en cas d'infection et avait fait l'objet de la diffusion de mises en garde à ce sujet en 2020 pour les professionnels de santé et les patients.

Récemment, plusieurs cas de complications infectieuses dont certains d'évolution fatale chez des adultes et des enfants ayant pris des AINS sur prescription ou en auto-médication ont été enregistrés par les CRPV en mars 2023. Ces complications pour certaines étaient survenues malgré une co-prescription d'antibiotiques.

L'ANSM a dans ce texte rappelé les règles de bon usage des AINS qui font partie des médicaments les plus utilisés en auto-médication comme antalgiques ou anti-pyrétiques, médicaments qui peuvent retarder le diagnostic de maladies infectieuses et leur prise en charge médicale.

Il est aussi rappelé :

- qu'en cas de douleur, fièvre en particulier d'une infection courante comme une angine, une infection dentaire ou une toux, il convient de privilégier l'usage du paracétamol,
- que lors d'une utilisation en cas de douleur, fièvre, il convenait d'utiliser/prescrire des AINS à la dose la plus faible possible et sur la durée la plus courte possible (3 jours pour fièvre, 5 jours pour douleurs), d'arrêter ce traitement dès la disparition des symptômes et de ne pas l'associer à la prise d'un autre AINS (et d'éviter ces médicaments en cas de varicelle).

Il est rappelé pour les parents les gestes simples à mettre en oeuvre chez les enfants présentant une élévation de température inférieure à 38°C (moins d'épaisseur de vêtements, pièce fraîche et aérée (entre 18 et 20°C), boissons d'eau fraîche....).

Pour les patients traités au long cours par un AINS par exemple pour une pathologie rhumatismale, il est demandé de ne pas interrompre leur traitement et prendre contact avec son médecin.

Enfin, il est rappelé la contre-indication absolue des AINS chez les femmes enceintes à partir du début du 6^{ème} mois de grossesse (la prescription en début de grossesse est déconseillée sauf nécessité absolue).

ANSM. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves. 18/04/2023 avec mise à jour le 28/04/2023.

G - Risque de malformations après exposition in utero à l'hydroxychloroquine (Plaquénil®)

L'ANSM fait état de ce risque à la suite d'une publication américaine de 2021 (risque augmenté de 33% par rapport à des enfants non exposés *in utero* à l'hydroxychloroquine). Cette étude comparait 2045 grossesses exposées à 19080 non exposées à l'hydroxychloroquine au cours du 1^{er} trimestre. Il était conclu à une majoration du risque de malformations pour des doses supérieures ou égales à 400mg/j. Ces malformations étaient classées graves sans cependant qu'un type spécifique de malformation n'ait pu être mis en évidence. Par ailleurs, les données étaient trop limitées pour que l'on puisse conclure à une absence de risque malformatif pour des doses inférieures à 400mg/j.

Les indications reconnues par l'AMM en France pour l'hydroxychloroquine sont chez l'adulte la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux subaigu ou discoïde, le traitement d'appoint ou la prévention des rechutes de lupus systémique et la prévention des lucites.

Des informations sont fournies à destination des patientes recevant ce traitement et pour les prescripteurs (pour informer les patientes en âge de procréer et recommander l'utilisation d'une méthode de contraception), éviter de prescrire le médicament sauf si le bénéfice attendu l'emporte clairement sur les risques potentiels pour l'enfant et alors, de le faire à la dose efficace la plus faible possible avec un suivi obstétrical attentif.

Après la naissance d'un enfant exposé *in utero*, il faut considérer également le risque d'effets indésirables ophtalmologiques.

ANSM. Les enfants exposés à l'hydroxychloroquine pendant la grossesse de leur mère courent un risque plus élevé de malformation grave à la naissance. 05/04/2023.

Huybrechts et al. Hydroxychloroquine early in pregnancy and risk of birth defects; Ann J. Obst Gynecol 2021 ; 224 : 290

H - Modifications des conditions de prescription et de délivrance du topiramate chez les adolescentes et femmes en âge de procréer

Depuis le 02/05/2023, la prescription de topiramate (Epitomax® et génériques) aux filles, adolescentes et femmes en âge de procréer doit se faire de façon annuelle par un neurologue ou un pédiatre (renouvellement possible par un médecin généraliste dans l'intervalle).

La patiente ainsi que le neurologue ou le pédiatre doivent signer tous les ans un accord de soins, établissant que la patiente a bien reçu les informations sur les risques neurodéveloppementaux et malformatifs du traitement pour son enfant à naître en cas de grossesse.

La dispensation en pharmacie nécessite la présentation d'une ordonnance de moins d'un an par un neurologue ou un pédiatre (et des documents d'accord de soins). Précédemment, la prescription par le neurologue ou le pédiatre n'était nécessaire que pour la première prescription.

ANSM. Topiramate et risques chez des enfants exposés pendant la grossesse : modification des conditions de prescription et de délivrance aux femmes concernées. Mise à jour du 2 mai 2023.

I- Troubles neurodéveloppementaux et exposition *in utero* au valproate ou ses dérivés. Rôle également de l'exposition paternelle ?

Presque simultanément à une déclaration de l'OMS (1) visant à renforcer au niveau international les recommandations pour prévenir la prise de valproate par les futures mères, étaient publiées les données d'une étude réalisée à partir de plusieurs **registres prospectifs scandinaves** (Norvège, Suède, Danemark), qui suggèrent fortement l'augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux (dont les troubles du spectre autistique) chez les enfants dont le **père** avait été

traité par le valproate au cours des 3 mois qui précédaient la conception.

Dans cette étude réalisée à la demande de **l'Agence Européenne du Médicament (EMA)**, les risques de troubles neurodéveloppementaux associés à la prise de valproate par le père étaient comparés à ceux des enfants dont le père était traité par lamotrigine ou lévétiracétam, deux antiépileptiques pouvant être administrés à la femme enceinte du fait de l'absence avérée de risque malformatif ou du neurodéveloppement lors d'une prise pendant la grossesse.

Le risque de troubles neurodéveloppementaux apparaît majoré chez les enfants lorsque le père était traité par valproate ou dérivé pendant les 3 mois précédant la conception entre 5,6 et 6,3 % versus 2,5-3,6% dans le groupe comparatif. Il est rappelé que ce risque est de 30 à 40% après exposition maternelle pendant la grossesse. Une évaluation est en cours au niveau européen pour confirmer la robustesse de ces données et la nécessité de mesures de prévention de ce risque.

Il est par ailleurs demandé aux hommes traités par valproate (ou dérivé) de ne pas interrompre au vu de ces données leur traitement sans avis médical (risques de crise d'épilepsie).

1. WHO. Statement on the risks associated with the use of valproic acid (sodium valproate) in women and girls of childbearing potential Internet Document 2 may 2023.

URL: <https://www.who.int/news/item/02-05-2023-use-of-valproic-acid-in-women-and-girls-of-childbearing-potential>

2. ANSM. Evaluation européenne du risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a été traité par valproate dans les mois précédant la conception. 16/05/2023.

URL: <https://ansm.sante.fr/actualites/evaluation-europeenne-du-risque-potentiel-de-troubles-neurodeveloppementaux-chez-les-enfants-dont-le-pere-a-ete-traité-par-valproate-dans-les-mois-précédant-la-conception>.

J- Théralène 4% buvable : pipette maintenant graduée en mg (et non plus en gouttes)

La pipette doseuse utilisée pour la prise orale de Théralène en solution buvable est changée (premiers lots disponibles à partir de fin mai). Le Théralène (alimémazine), phénothiazine ayant des effets antihistaminiques avec effets anticholinergiques est indiqué chez l'adulte dans le traitement des insomnies occasionnelles ou transitoires et, chez l'enfant de plus de 20 kg, en deuxième inten-

tion et de courte durée, dans les insomnies d'endormissement liées à un état d'hyperéveil. Les doses de la forme buvable sont exprimées au niveau de la pipette, non plus en gouttes, mais en mg. Les prescriptions devront donc être exprimées en mg, ce que les pharmaciens devront vérifier et ce qui doit être expliqué aux patients. Il est par ail-

leurs rappelé que le traitement doit être commencé à la dose efficace la plus faible possible et être aussi bref que possible (2 à 5j)

ANSM. Théralène 4% solution buvable en flacon de 30 ml: la pipette pour administration est désormais graduée en milligrammes. mai 2023.

II - DEMANDE DE RETRAIT D'AMM OU DE PRESCRIPTION MÉDICALE OBLIGATOIRE DE LA CYPROHEPTADINE (PERIACTINE®) PAR LA SFPT

La cyproheptadine est un médicament non soumis à une prescription médicale obligatoire disposant en France d'une AMM depuis 1974 pour le traitement symptomatique des manifestations allergiques comme la rhinite, la conjonctivite ou l'urticaire. Ce médicament s'avère largement détourné pour une utilisation comme stimulant de l'appétit (effet orexigène) à des fins esthétiques, utilisation déjà très ancienne qui est réapparue depuis quelques années d'abord dans plusieurs pays d'Afrique dont en particulier la ville de Kinshasa (République Démocratique du Congo). En France, cet usage s'avère s'être largement développé essentiellement via les réseaux sociaux avec la diffusion de vidéos montrant des transformations physiques impressionnantes (pour "prendre des formes", "grossir les fesses"). La cyproheptadine peut être délivrée en pharmacie sans prescription médicale ou être obtenue via les réseaux sociaux, sur Internet. Les CRPV français ont reçu des déclarations d'effets indésirables liés à ce mésusage parfois mené sur des durées de temps très prolongées.

L'effet orexigène induit par la cyproheptadine s'explique par un effet pharmacologique, non lié au mécanisme d'action principal de cette molécule anti-histaminique H₁, d'antagonisme de récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2A} et surtout 5HT_{2C} (à l'opposé de molécules comme le dexfenfluramine Isoméride®, la fenfluramine Pondéral®, le benfluorex Médiator® aux effets anorexigènes...). La stimulation des récepteurs 5HT_{2C} lève le contrôle

hypothalamique de la sensation de faim et est à l'origine des effets indésirables associés au mésusage de ce médicament (somnolence, baisse de vigilance, vertiges, hallucinations, anxiété, mydriase, atteintes hépatiques en particulier cholestase, rétention vésicale, troubles du rythme cardiaque...). Des cas d'anémie et d'agranulocytose ont également été rapportés.

L'ANSM avait diffusé une information de mise en garde sur le sujet en 2022 (1) recommandant aux pharmaciens délivrant ce produit de rappeler aux patients les risques de son utilisation ainsi que son indication approuvée pour laquelle le rapport bénéfice-risque a été évalué.

La SFPT a diffusé récemment (2) un avis sur la nécessité d'une réévaluation du rapport bénéfice-risque de la cyproheptadine en vue du retrait de son AMM ou de son inscription sur la liste des médicaments à prescription obligatoire.

(1) - ANSM. Périactine 4mg (cyproheptadine) : risques liés à l'utilisation non conforme comme orexigène à des fins esthétiques. Information destinée aux pharmaciens d'officine. 2022.

(2) - Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT). Mésusage d'un anti-histaminique H₁, cyproheptadine (Périactine®) par la prise de poids - Pharmacofact - 28/03/2023.

III - INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES CONTRE-INDIQUÉES ET HOSPITALISATIONS EN URGENCE

Quelles sont les interactions médicamenteuses qui sont le plus susceptibles d'être à l'origine d'hospitalisation en urgence et qui pourraient être évitées car correspondant à des associations médicamenteuses contre-indiquées ou fortement dé-

conseillées ? C'est la question à laquelle ont essayé de répondre des membres de l'équipe de Pharmacologie et du service de Pharmacologie Clinique du CHU de Bordeaux.

Les auteurs de cette étude ont extrait de façon aléatoire les données de 150 000 personnes de la base nationale de données de l'Assurance Maladie qui rassemble la totalité des remboursements des médicaments pris en ambulatoire et des données d'hospitalisation pour près de 98% de la population pendant une année. Il a été retrouvé dans le suivi de ces personnes, 967 patients exposés à ce type d'interaction à une ou plusieurs reprises sur les 12 mois, soit 0.6% du total (avec un âge moyen de 70 ans, 60% des cas chez les femmes). 18% des personnes exposées à une association médicamenteuse contre-indiquée au moment de l'étude (177 personnes) ont été hospitalisées en urgence au moins une fois. Au total, il était enregistré pour ces personnes 254 hospitalisations en urgence. Par comparaison aux personnes non exposées à une association contre-indiquée, le risque de ces hospitalisations était multiplié par 2,5. D'après ce chiffre, cela ferait **7200 hospitalisations en urgence par an en France qui seraient potentiellement évitables par le respect des contre-indications liées aux associations de médicaments.**

Dans cette analyse, l'association la plus fréquemment retrouvée était l'association **escitalopram + hydroxyzine** suivie de **bisoprolol + flécaïnone**. Si

l'on considère les classes thérapeutiques concernées, les deux types d'associations les plus fréquemment en cause étaient antidépresseurs + anxiolytiques et bêta-bloquants + anti-arythmiques de classe I ou III de VAUGHAN-WILLIAMS. Les complications les plus fréquentes étaient la survenue d'une perte de connaissance en rapport à un syndrome de QT long (63% des cas), puis insuffisances cardiaques aiguës puis de manifestations cliniques de surdosage en colchicine ou en statines. Pour ces derniers cas, il s'agissait d'interactions pharmacocinétiques faisant intervenir un médicament ayant un effet inhibiteur enzymatique de cytochrome P450, en particulier des antibiotiques de la classe des macrolides.

Ces résultats confirment l'intérêt de la prise en compte des contre-indications d'associations médicamenteuses. Les risques ne pouvant être pris que dans des situations particulières et par après l'intervention d'un médecin spécialiste.

Letiner L et al., Drug-drug interactions and the risk of emergency hospitalizations : a nation wide population - based study.

Drug Saf 2023 on line - 12 april 2023.
<https://doi.org/10.1007/S40264-023-01283-7>

IV – REFLETS DE LA LITTERATURE

CLOZAPINE (Leponex®) **Myocardite**

Cas rapporté chez un patient âgé de 47 ans traité pour schizophrénie qui avait déjà reçu de la clozapine pendant plusieurs années avec notion d'une réduction posologique en raison d'une tachycardie sinusale. Traitement interrompu puis repris quelques années plus tard en raison de troubles psychiatriques sévères avec idées suicidaires et comportements agressifs. Cinq semaines après la reprise du traitement, survenue de douleurs thoraciques avec élévation du segment ST à l'ECG. Biologiquement, hyperéosinophilie. Arrêt de la clozapine avec évolution favorable : pas de réapparition de douleurs thoraciques, normalisation de l'ECG et disparition de l'hyperéosinophilie dans les 20 jours.

Dahmani I et al. Clozapine associated myocarditis: A lesional mechanism suspected. Therapies. nov 2022;77(6):749-750.

DOI : 10.1016/j.therap.2022.03.003

ENZALUTAMIDE (Xtandi®) **Insuffisance cardiaque**

Chez un patient âgé de 82 ans qui a reçu cet inhibiteur de la voie de signalisation des récepteurs androgéniques pour la récurrence d'un cancer de prostate métastatique. Dans les 2 semaines suivant la mise en route de ce traitement, hospitalisation en urgence pour dyspnée aiguë. Aspect de cardiomyopathie à l'échocardiographie avec fraction d'éjection VG à 20% et hypokinésie diffuse. Absence d'atteinte coronarienne significative. Arrêt de l'enzalutamide et mise sous carvedilol et sacubitril/valsartan. Trois mois plus tard, fraction d'éjection VG à 45% et amélioration très significative de la fonction systolique. Dans la littérature, risque plus important de survenue d'atteinte de la fonction systolique avec l'abiratérone (Zytiga®) autre type d'anti-androgène.

Kumar A et al. Enzalutamide induced non-ischemic cardiomyopathy. A case report and review of literature on anti-androgen therapy-related cardiovascular events. Cardio-Oncology. janv 2023;9(N°1):9.

IBRUTINIB (Im-

bruvica®)

Hypertension artérielle

Effet indésirable potentiellement lié à ce médicament inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton indiqué dans plusieurs types d'hémopathie maligne, en particulier dans la leucémie lymphoïde chronique. Dans l'analyse rétrospective d'une étude menée dans cette indication avec un suivi des patients pendant 5 ans, 68% des patients qui étaient normotendus ont développé une HTA et 38% des patients hypertendus ont vu leur HTA s'aggraver. Cette HTA (ou son aggravation) était dans la majorité des cas réversible à l'arrêt du traitement. Celui-ci n'était généralement pas nécessaire du fait de l'efficacité d'un traitement anti-hypertenseur.

Gordon MJ et al. Long-term outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib: Focus on hypertension and cardiovascular toxicity. Cancer. 5 avr 2023;cncr.34787.

DOI : 10.1002/cncr.34787

NITROFURANTOINE (Furadantine®)

Atteinte hépatique

Analyse menée sur 23 cas

identifiés dans des bases de données prospectives sud-américaines et espagnoles, d'atteintes hépatiques associées à la prise au long cours de nitrofurantoïne. Cas presque exclusivement chez des femmes d'âge moyen 61 ans recevant ce médicament dans un but de prévention d'infections urinaires basses. La durée moyenne d'exposition était de 175 jours (dans 11 cas, durée de prise supérieure à 6 mois). L'atteinte était asymptomatique dans la moitié des cas. Dans les autres cas, les symptômes étaient ictère, arthralgies, fièvre. L'atteinte hépatique était au plan biologique mixte dans la plupart des cas, purement cholestatique dans un peu moins de 10% des cas. Des auto-anticorps étaient détectés dans 2/3 des cas (essentiellement anticorps antinucléaires plus rarement, anti-muscle lisse). Evolution lentement favorable à l'arrêt du traitement. Pour rappel, ce médicament a une indication AMM limitée au traitement curatif des cystites documentées à des germes sensibles avec une durée de traitement ne dépassant pas 7 jours. *Bessone F et al. Nitrofurantoin-induced liver injury: long-term follow-up in two prospective DILI registries. Arch Toxicol. févr 2023;97(2):593-602.*

DOI:10.1007/s00204-022-03419-7

NIVOLUMAB (Opdivo®)

Insuffisance anté et post-hypophysaire

Chez une patiente âgée de 53 ans recevant cet anti-PD1 pour un mélanome métastatique. Six mois après le début des cures, fatigue extrême à l'origine d'un bilan objectivant un déficit hypophysaire des axes corticotropes et thyroïdiques. Le traitement est interrompu et une substitution hormonale des deux axes hypophysaires déficitaires instaurée. Persistance de fatigue et notion de polyurie-polydipsie (diurèse de 5,3 l/jour avec hypo-osmolarité urinaire puis hypernatrémie). Traitement par desmopressine. Le diabète insipide est une complication immunologique très rare avec ce type de médicament.

Angelousi A. et al. Diabetes insipidus: A rare endocrine complication of immune check point inhibitors: A case report and literature review. Experimental and therapeutic medicine. janv 2023;25:10.

PAROXÉTINE (Déroxat®...)

Démasquage d'un phéochromocytome

Cas rapporté chez une patiente âgée de 63 ans sans antécédent particulier hor-

mis une HTA bien contrôlée chez qui un traitement par paroxétine était instauré depuis 2 mois pour des troubles anxio-dépressifs. Hospitalisation pour HTA sévère (230/120 mmHg) avec céphalées, hypersudation, douleurs thoraciques. Segment ST surélevé avec augmentation de troponine. Diagnostic de syndrome de Takotsubo posé à l'échocardiographie. Un diagnostic de phéochromocytome est ensuite posé. Le rôle de la paroxétine d'introduction récente est posé, avec un argument retrouvé du fait de la mise en évidence de taux élevés de paroxétine circulante et d'une activité réduite des cytochromes 2D et 2C19 confirmée par analyse pharmacogénétique ce qui peut expliquer la majoration des concentrations circulantes de paroxétine comme de catécholamines. Par ailleurs, phéochromocytome retrouvé par scanner au niveau d'une surrenale et dont l'exérèse sera ensuite réalisée. *Bettini L. et al. Pheochromocytoma presented by takotsubo, unmasked by accumulation of paroxetine in cytochrome poor metabolizer patient: a case report. Therapies. 2022;77:630-632.*

TRAMADOL (Topalgic®,...)

Hypoglycémie, arrêt cardiorespiratoire

Chez un homme de 18 ans retrouvé en arrêt cardiorespiratoire à son domicile. Celui-ci avait présenté la veille des céphalées pour lesquelles il a pris du tramadol à des doses non connues mais à priori abondantes. Réanimation efficace avec mise en évidence d'une hypoglycémie à 0,36g/l après resucrage, acidose lactique profonde, insuffisance rénale, rhabdomyolyse. Concentration plasmatique de tramadol à 8871 μ /l (seuil de toxicité > 1000) et mise en évidence d'une hyperinsulinémie. Défaillance multi-organes puis amélioration de l'état clinique. Les concentrations très élevées de tramadol peuvent expliquer l'arrêt cardiorespiratoire lié à une dépression neurorespiratoire centrale liée au tramadol et en particulier à son métabolite M1 par effet sur tous les récepteurs opioïdes mu. Les mécanismes de l'hypoglycémie sont mal connus (rôle d'une hyperproduction endogène d'insuline par le tramadol par inhibition de recapture de sérotonine?).

Beis M. et al. Hypoglycémie sévère et arrêt cardiorespiratoire attribués au tramadol. A propos d'un cas. Therapies. 2022;77:750-753.