

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- Alerte de l'ANSM concernant les risques d'effets indésirables graves de l'association codéine-ibuprofène (Antarène Codéine®)</i>	2
<i>B- Risque de troubles dépressifs et stérilets au lévonorgestrel</i>	2
<i>C- Rappel aux Pays Bas du risque de douleurs abdominales aiguës induites par un traitement par codéine</i>	2
<i>D- Mise en garde concernant l'usage détourné de sémaglutide (Ozempic®)</i>	2
<i>E- Réévaluation par l'EMA des effets indésirables sévères pouvant être liés à la prise de médicaments contenant de la pseudoéphédrine</i>	3
<i>F- La SFPT recommande d'éviter l'utilisation de fluoroquinolones dans les infections non graves</i>	3
<i>G- Biotine et interférences avec les dosages de T3, T4 et TSH</i>	3
<i>H- Zolgensma® (onasemnogène abéparvorec) risque d'atteinte hépatique sévère avec ce nouveau médicament de l'amyotrophie spinale</i>	4
<i>I- Risque potentiel de méningiome avec quatre médicaments progestatifs</i>	4
II- RISQUE HÉMORRAGIQUE SOUS INHIBITEURS DE RECAPTURE DE LA SÉROTONINE	4
III- TOXICITÉ PULMONAIRE DE L'AMIODARONE, UN EFFET INDÉSIRABLE FRÉQUENT POUVANT SURVENIR PRÉCOCEMENT	6
IV- BILAN 2022 DE L'AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT (EMA) DES MESURES DE SÉCURITÉ CONCERNANT LES MÉDICAMENTS	7
V- QUELS SONT LES ANTIDÉPRESSEURS LES PLUS À RISQUE DE SYNDROME DE SEVRAGE ?	8
VI- INHIBITEURS DE POMPE À PROTONS (IPP) ET RISQUES DE LEUR UTILISATION PAR LA FEMME ENCEINTE ?	8
VII- ACTUALITÉS SUR LES MÉDICAMENTS DISPONIBLES DANS LE TRAITEMENT CURATIF DE L'INFECTION COVID-19	9
VIII- RUPTURES DE STOCKS DE MÉDICAMENTS SIGNALER LES CONSÉQUENCES NÉGATIVES EN RAPPORT POTENTIEL AVEC CES RUPTURES	11
IX- SUITES DU SUIVI DES EFFETS INDÉSIRABLES POTENTIELLEMENT ASSOCIÉS À LA VACCINATION ANTI-COVID-19	12
X- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	13

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- Alerte de l'ANSM concernant les risques d'effets indésirables graves de l'association codéine-ibuprofène (Antarène Codéine®)

Cette alerte concerne la possibilité de survenue d'effets indésirables graves, pouvant être d'évolution fatale, avec l'association codéine-ibuprofène lorsque celle-ci est prise de façon prolongée avec des doses supérieures aux doses recommandées dans un **contexte d'abus et de dépendance à la codéine** : insuffisance rénale, hypokaliémie pouvant être sévère, acidose tubulaire rénale à évoquer en cas d'acidose métabolique inexpliquée, perforations et hémorragies digestives, anémie.

Il s'agit d'un médicament dont la prescription est obligatoire depuis 2017. Les patients doivent être informés de ces risques et de l'importance de **respecter les doses et la durée de traitement** (3 jours par exemple en cas de fièvre, 5 jours en cas de douleurs), ainsi que **ne pas associer à un autre AINS**. Le paracétamol doit être préféré. Il est rappelé la **contre-indication (comme pour tout AINS) à partir du 6^e mois de grossesse**.

ANSM. Antarène Codéine® (codéine-ibuprofène) : la prise prolongée, en cas d'abus et de dépendance, peut entraîner une toxicité rénale et intestinale pouvant conduire au décès. Publié le 13.02.23.

B- Risque de troubles dépressifs et stérilets au lévonorgestrel

L'ANSM fait état des résultats de l'étude menée sur les données de l'Assurance Maladie par GIS EPIPHARE qui a conclu à un **risque majoré de dépression avec les stérilets ayant le dosage le plus élevé en lévonorgestrel 52 mg** (Mirena® et Donasert® qui ont, à côté de l'indication contraception, une indication dans le traitement des règles trop abondantes en particulier lors d'une endométriose. Le risque de dépression survient dans les 2 ans suivant la pose de ces stérilets. La majoration de ce risque est relativement faible.

L'ANSM rappelle aux professionnels de santé de réévaluer le rapport bénéfice-risque de ce mode de contraception 4 à 6 semaines après la pose puis

au moins 1 fois par an. La patiente doit avoir un carnet de suivi et être informée de ce risque.

ANSM. Les stérilets contenant le plus d'hormone présenteraient davantage de risques de troubles dépressifs. Publié le 14/02/23.

C- Rappel aux Pays Bas du risque de douleurs abdominales aiguës induites par un traitement par codéine

Le système de pharmacovigilance néerlandais a enregistré 56 cas de douleurs abdominales aiguës sévères survenues lors de la prise de médicaments contenant de la codéine. Certains des patients concernés par cet effet indésirable ont été hospitalisés en urgence. Il est rappelé que ce risque n'est pas toujours suffisamment connu et peut être lié à un **spasme du sphincter d'Oddi qui survient plus particulièrement chez les patients cholecystomisés**.

Internet document 5 jan 2023
<https://www.lareb.nl>

D- Mise en garde concernant l'usage détourné de sémaglutide (Ozempic®)

L'ANSM et l'Assurance Maladie annoncent un renforcement de la surveillance de ce médicament antidiabétique incrétinomimétique c'est-à-dire analogue de GLP-1, le sémaglutide (utilisé sous forme de stylos préremplis injectables, Ozempic® 0,25 mg, 0,5 mg et 1 mg). D'après les données de remboursement, son utilisation détournée en France serait environ de 1 % chez **des patients non diabétiques avec un objectif de perte de poids**, ceci soit par prescription hors AMM, soit par falsification d'ordonnances. Cette évaluation repose sur l'analyse des données de santé entre le 01/10/21 et le 30/09/22 (environ 250 000 personnes ont reçu de l'Ozempic® dont au moins 2185 étaient non diabétiques). Les risques liés à cette utilisation détournée sont d'une part le risque de rupture de stock préjudiciable aux patients diabétiques pour lesquels ce médicament est prescrit, d'autre part la survenue d'effets indésirables pouvant être graves (troubles digestifs, pancréatiques... et hypoglycémies).

Est mise en place une surveillance active de l'utilisation d'Ozempic® avec suivi étroit des don-

nées de vente et de remboursement au niveau du SNDS (Système National des Données de Santé), signalements des usages non conformes ainsi que des déclarations de pharmacovigilance. Les pharmaciens ne doivent pas délivrer le médicament en cas de doute et de contacter le médecin à l'origine de la prescription.

ANSM. Ozempic (sémaglutide) : un médicament à utiliser uniquement dans le diabète de type 2. Mise à jour le 2 mars 2023. <https://ansm.sante.fr/actualites/ozempic-semaglutide-un-medicament-a-utiliser-uniquement-dans-le-traitement-du-diabete-de-type-2>

E- Réévaluation par l'EMA des effets indésirables sévères pouvant être liés à la prise de médicaments contenant de la pseudoéphédrine

Ces médicaments sont utilisés comme décongestionnants ORL et en association avec un anti-H1 (Fervex®, Rhinofébral®...) ou avec un sympathomimétique (Actifed®, Dolirhume®, Humex rhume®...) pour traiter la congestion et l'hypersécrétion nasale. La pseudoéphédrine expose à des effets indésirables pouvant être sévères (troubles cardiovasculaires, neurologiques, colite ischémique...). Deux complications particulièrement sévères sont le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible et le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible résultant de l'action sympathomimétique de la pseudoéphédrine. La réévaluation du rapport bénéfice-risque des spécialités contenant de la pseudoéphédrine sera réalisée par le PRAC (Comité Européen de Pharmacovigilance) à la demande de l'ANSM.

European Medicines Agency (EMA). PRAC starts safety review of pseudo-ephedrine containing medicines 10/02/2023.

F- La SFPT recommande d'éviter l'utilisation de fluoroquinolones dans les infections non graves

La SFPT (Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique) émet cette recommandation en accord avec celle formulée par l'ANSM (1, 2). Celle-ci est justifiée par le risque d'effets indésirables graves invalidants, pouvant être irréversibles, avec cette classe d'antibiotiques : atteintes tendineuses, troubles du rythme cardiaque, anévrismes et dissections aortiques, atteintes valvulaires, neuropathies périphériques, troubles neu-

ro-psychiatriques, effets indésirables plus fréquents chez les personnes âgées mais pouvant aussi survenir chez des sujets jeunes. Les patients doivent être informés de ces risques et des symptômes pouvant les faire évoquer. Ces antibiotiques à large spectre peuvent par ailleurs favoriser la survenue d'antibiorésistances. Le rapport bénéfice/risque est donc considéré comme défavorable en pratique courante de ville et, sauf exception, ces antibiotiques ne doivent plus être prescrits en 1^{ère} intention en particulier dans les otites, bronchites, infections urinaires non compliquées et être réservés à des situations essentiellement hospitalières sans autre alternative thérapeutique.

1- ANSM. L'ANSM publie un dossier thématique sur les antibiotiques fluoroquinolones. 03/02/2023.

<https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-un-dossier-thematique-sur-les-antibiotiques-fluoroquinolones-1>.

2- SFPT. Les fluoroquinolones doivent être évitées en pratique courante 13/02/2023.

<https://sfpt-fr.org/pharmacofact-blog/1774-f009-lesfluoroquinolones-doivent-etre-evites-en-pratique-courante>.

G- Biotine et interférences avec les dosages de T3, T4 et TSH

La prise de biotine (vitamine B8 ou H) peut interférer avec les techniques analytiques des dosages de marqueurs de la fonction thyroïdienne.

La spécialité à base de biotine commercialisée en France est Biotine Bayer® (comprimés ou injectables); elle est utilisée dans le traitement d'appoint des alopécies diffuses. La biotine entre par ailleurs dans la composition de suppléments vitaminiques utilisés en nutrition parentérale (Cernevit®, Soluvit®) ainsi que dans des compléments alimentaires (pour le soin des ongles, cheveux, peau).

Le risque en cas de prise de biotine est celui de résultats faussement élevés (ou faussement bas). Ils sont à prendre en considération par le prescripteur et le laboratoire réalisant les analyses.

ANSM. Interférence de la biotine avec les analyses de laboratoire de la fonction thyroïdienne, 13 mars 2023.

H- Zolgensma® (onasemnogène abéparvorec) risque d'atteinte hépatique sévère avec ce nouveau médicament de l'amyotrophie spinale

L'ANSM fait état de 2 cas d'insuffisance hépatique aiguë avec ce médicament de l'amyotrophie spinale (qui touche plus particulièrement les enfants) et de la nécessité d'une surveillance étroite des transaminases toutes les semaines le premier mois après son administration et pendant toute la période de réduction de la corticothérapie qui lui a été associée. 3000 patients ont reçu ce médicament. Le traitement est administré par des centres de référence.

I- Risque potentiel de méningiome avec quatre médicaments progestatifs

L'ANSM fait état de recommandations préliminaires vis-à-vis d'un risque potentiel de survenue de méningiome avec 4 progestatifs, autres que nomégestrol (Lutényl®), chlormadinone (Lutéran®) et cyprotérone (Androcur®) vis-à-vis desquels ce risque est bien documenté et a été à l'origine de mesures pour limiter ce risque (voir VigipharmAmiens de novembre 2022, janvier 2021...). En effet, des cas ont été rapportés avec la médrogestone (Colprone®) et la progestérone 100 et 200 mg (Utrogestan®, génériques). Ces cas étaient évocateurs du rôle du progestatif (stabilisation ou régression tumorale après arrêt du trai-

tement). Ce risque est maintenant mentionné dans le RCP de Colprone®.

Les recommandations sont les suivantes :

- contre-indication de la prise d'un progestatif en cas d'antécédent ou d'existence d'un méningiome (sauf si accord d'un comité de concertation pluridisciplinaire),
- prise en compte des traitements antérieurs par progestatifs,
- prescription à la dose minimale efficace avec durée d'utilisation la plus courte possible,
- réévaluation annuelle de l'intérêt du traitement,
- IRM cérébrale si symptôme potentiellement évocateur (céphalées, troubles visuels, du langage, de la mémoire, de l'audition, nausées, vertiges, convulsions, autres troubles neurologiques) ainsi qu'au bout d'un an de traitement s'il est poursuivi, puis tous les 2 ans.

Sont également concernés par ces recommandations dydrogestérone (Duphaston®) et dienogest (génériques de Visanne 2 mg).

Des études épidémiologiques sont en cours en particulier par le groupement EPIPHARE.

ANSM. Risque de méningiome et progestatifs : recommandations générales pour limiter ce risque. 2 mars 2023.

II- RISQUE HÉMORRAGIQUE SOUS INHIBITEURS DE RECAPTURE DE LA SÉROTONINE

Le risque de survenue d'hémorragie sous antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine reste mal connu comme l'ont montré récemment plusieurs questions posées au CRPV. Ce risque est pourtant connu et expliqué par le mécanisme d'action de ces médicaments apparus sur le marché à la fin des années 80. Le premier cas publié associé à la prise de fluoxétine semble remonter à 1990 (1). Les cas rapportés se sont ensuite multipliés. En France, on retrouve une publication en 2000 par le CRPV de Saint Etienne (2) faisant état de 7 cas qui lui avaient été alors notifiés et qui ont été analysés avec 23 autres cas retrouvés à l'époque dans la littérature. Dans un tiers des cas, des facteurs favorisants étaient retrouvés. Le risque de saignement apparaît plus fréquent en cas de traitement associé par AINS.

Le mécanisme à l'origine du risque de saignement résulte de l'effet pharmacologique des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Cet effet explique

l'action antidépressive de ces médicaments qui résulte d'une augmentation de la concentration intrasynaptique intracérébrale de la sérotonine. Cet effet existe à d'autres niveaux dont les plaquettes : la sérotonine contenue dans les plaquettes est libérée par exocytose en cas d'activation plaquettaire et se fixe sur les récepteurs sérotoninergiques présents à leur surface. Ces récepteurs sont alors activés, ce qui participe à l'agrégation plaquettaire qui se développe pour s'opposer au saignement. Les inhibiteurs de recapture de sérotonine inhibent le transporteur qui permet l'entrée de la sérotonine dans la plaquette. Cette diminution de sérotonine intraplaquettaire provoque ainsi une diminution de l'agrégation plaquettaire d'où, un risque de ne pas développer de réponse adaptée.

Différents types d'hémorragies ont été rapportés comme pouvant être associés à la prise de ces mé-

dicaments, en particulier des hémorragies gastro-intestinales, intracrâniennes, du post-partum...

Une méta-analyse d'études portant sur le suivi de cohortes de patients recevant des ISRS (au total 1 443 042 patients) conclut à une majoration de 41 % du risque hémorragique (OR 1,41, IC 95 % 1,27-1,57) avec + 55 % d'hémorragies gastro-intestinales contre + 16 % d'hémorragie intracrâniennes (3). Les hémorragies surviennent plus particulièrement lors des 30 premiers jours de traitement.

Différents facteurs ont été retrouvés pouvant favoriser le risque d'hémorragies gastro-intestinales : comorbidités augmentant le risque de saignements, tabagisme, alcool, âge ainsi que certaines associations médicamenteuses dont, bien entendu, les principales concernent les médicaments anticoagulants, antiagrégants (4) mais aussi les AINS (lesquels peuvent être utilisés en automédication). Une publication toute récente (5) fait état d'une revue systématique de la littérature avec méta-analyse sur ce sujet. Les traitements associant ISRS et AINS sont associés à un risque multiplié par 2 d'hémorragies gastro-intestinales par rapport à la prise d'ISRS seuls et par 1,5 par rapport à la prise d'AINS seuls. Le *Vigipharm* Amiens de février-mars 2022 faisait état d'un risque majoré de 50 % d'hémorragies intracrâniennes dans les 1 à 30 jours suivant l'introduction d'un AINS chez des patients sous antidépresseurs.

Ce n'est pas le caractère de sélectivité pour la recapture de sérotonine par rapport à celle de noradrénaline qui conditionne le risque hémorragique mais l'affinité pour le transporteur de sérotonine (6) comme montré par la mise en évidence d'une corrélation entre le niveau d'affinité pour le transporteur de sérotonine impliqué dans sa recapture (SERT, serotonin transporter) et le niveau de risque (odds ratio) de saignements dans une analyse cas - non cas des effets indésirables notifiés pour 24 antidépresseurs au niveau mondial dans la base OMS de pharmacovigilance (Vigibase).

C'est le cas en particulier de la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline, la duloxétine, le citalopram, l'escitalopram, inhibiteurs sélectifs ou non de la recapture de sérotonine mais aussi d'autres antidépresseurs comme l'amitriptyline, l'imipramine... Par contre, pas de majoration du risque hémorragique avec la mirtazapine, l'agomélatine, la tianeptine, le moclobémide (IMAO) qui n'ont pas d'affinité significative avec le transporteur SERT.

Au total, il est important pour un médecin de connaître et de prendre en compte ce risque pour l'indication et le choix du traitement antidépres-

seur ainsi que pour donner une information adaptée au patient à ce sujet et enfin, pour ceux à risque accru d'hémorragie, de les surveiller très étroitement.

(1) Humphries JE et al. Fluoxetine and the bleeding time. *Arch Pathol Lab Med* 1990 ; 114 : 727-8.

(2) Nelva A et al. Syndromes hémorragiques sous antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS). A propos de 7 cas et revue de la littérature. *Rev Med Int* 2000 ; 21 : 152-60.

(3) Laporte S et al. Bleeding risks under selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants : a meta-analysis of observational studies. *Pharmacol Res* 2017 ; 118 : 19-32.

(4) Nochaiwong S et al. Use of serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of bleeding complications in patients on anticoagulant or antiplatelet agents : a systematic review and meta-analysis. *Ann Med* 2022 ; 54 : 80-97.

(5) Haghbin H et al. Risk of gastrointestinal bleeding with concurrent use of NSAID and SSRI : a systematic review and network meta-analysis. *Dig Dis Sci* 16 dec 2022. <http://doi.org/10.1007/s10620-022-07788-y>

(6) Gahr M et al. The impact of serotonin transporter binding affinity on the risk of bleeding related to antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2021 ; 41 : 470-473.

III- TOXICITÉ PULMONAIRE DE L'AMIODARONE, UN EFFET INDÉSIRABLE FRÉQUENT POUVANT SURVENIR PRÉCOCEMENT

L'amiodarone est l'un des médicaments anti-arythmiques les plus utilisés en particulier pour le traitement de la fibrillation auriculaire. Ses effets indésirables, à la différence de ceux des autres antiarythmiques, sont essentiellement extracardiaques, en particulier liés à la présence d'iode. Parmi ces effets indésirables, figure le risque d'atteintes pulmonaires dont la survenue est favorisée par l'accumulation de la deséthylamiodarone, métabolite actif de l'amiodarone car sa pénétration/accumulation sont plus importantes au niveau des poumons que dans les autres organes. Le risque d'effet indésirable pulmonaire de l'amiodarone a d'abord été rapporté lors de traitements relativement prolongés (après plusieurs mois). Des cas de survenue précoce sont cependant possibles lorsque de fortes doses sont utilisées comme le montre ce cas clinique (1).

Il s'agit d'une patiente âgée (80 ans) chez qui de fortes doses d'amiodarone I.V. avaient été administrées pendant 4 jours du fait de la survenue d'un accès de fibrillation auriculaire dans les suites d'un remplacement valvulaire mitral par voie percutanée. Trois semaines plus tard, la patiente a présenté une dyspnée avec hypoxie considérée comme liée à un OAP associé à un nouvel épisode de fibrillation auriculaire pour lequel un traitement par de fortes doses d'amiodarone a été repris. Cet épisode a cessé rapidement, mais les problèmes respiratoires ont persisté avec apparition d'une toux sèche très gênante. Le bilan radiologique a retrouvé une opacification pulmonaire. Le diagnostic de pneumopathie infectieuse a été posé et une antibiothérapie probabiliste est instaurée. L'état clinique s'est encore dégradé avec aggravation des images radiologiques pulmonaires. L'antibiothérapie a alors été élargie bien que toutes les analyses bactériologiques aient toutes été négatives. L'échocardiographie n'a pas mis en évidence de détérioration de la fonction cardiaque et l'absence de régurgitation mitrale. Le scanner thoracique quant à lui a mis en évidence des aspects en verre dépoli et des condensations sous-pleurales. L'aggravation de ces lésions radiologiques essentiellement au niveau d'un des deux champs pulmonaires a fait évoquer le rôle possible de l'amiodarone et, alors, à interrompre ce traitement.

Néanmoins, l'état clinique s'est dégradé et la patiente est décédée rapidement. La biopsie pulmonaire réalisée post-mortem a retrouvé une atteinte

importante de l'interstitium pulmonaire à type de fibrose ainsi qu'au niveau des alvéoles avec infiltration macrophagique. Le bilan microbiologique des prélèvements pulmonaires et du liquide pleural alors réalisé était négatif. Dans cette observation, le retard de la mise en cause et de l'arrêt du traitement par amiodarone (et de l'instauration d'une corticothérapie) est considéré comme vraisemblablement en cause dans la sévérité de l'atteinte et de son évolution fatale.

Plusieurs publications ont constaté que les effets indésirables pulmonaires de l'amiodarone pouvaient ne pas être reconnus précocement et justifier l'arrêt de ce traitement et la mise en œuvre d'une prise en charge adaptée incluant une corticothérapie (2, 3).

Les atteintes pulmonaires sont classées dans les effets indésirables fréquents de l'amiodarone soit sous la forme de pneumopathie interstitielle et/ou alvéolaire comme dans cette observation, soit sous forme de bronchiolite oblitérante organisée, ces deux types d'atteintes pouvant être d'évolution fatale. Dans le RCP, il est indiqué que l'apparition d'une dyspnée d'effort ou d'une toux sèche, isolée ou associée à une altération de l'état général impose un contrôle radiologique et, le cas échéant, l'arrêt du traitement.

(1) Chen J et al. Acute amiodarone interstitial toxicity presenting a unilateral pneumonitis. *BMJ Case Report* 2021 ; 14 (12) : e247597.

(2) Schwaiblmair M et al. Amiodarone-induced pulmonary toxicity : an under-recognized and severe adverse effect ? *Clin Res Cardiol* 2010 ; 99 : 693 – 700.

(3) Sweidan AJ et al. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. A frequently missed complication. *Clin Insights Case Rep* 2016 : 9 : 91-94.

IV- BILAN 2022 DE L'AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT (EMA) DES MESURES DE SÉCURITÉ CONCERNANT LES MÉDICAMENTS

Le bilan annuel 2022 des mesures prises par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) vient d'être publié.

Les mesures de sécurité concernant les médicaments portent sur 3 retraits d'AMM et 10 modifications du RCP.

Les 3 retraits concernent :

- **L'amfépramone**, médicament qui était indiqué dans l'obésité (risque d'hypertension artérielle pulmonaire et de dépendance...), médicament dont l'AMM a été définitivement retirée en 2006 en France.
- **Les médicaments contenant de la pholcodine utilisés comme antitussifs**, du fait du risque de réaction anaphylactique sévère après utilisation ultérieure d'agents bloqueurs neuromusculaires (curares) lors d'une anesthésie générale (voir VigipharmAmiens de septembre – octobre 2022).
- **L'hydroxyéthylamidon**, utilisé comme solution de remplissage vasculaire iso-oncotique, retiré en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë persistant malgré la prise de mesures pour prévenir ce risque (voir VigipharmAmiens de septembre – octobre 2022).

Les 9 mesures de sécurité à l'origine de modifications du RCP de médicaments disponibles en France sont :

- **infliximab** (anti-TNF α) : recommandation de reporter l'administration de vaccins vivants chez les enfants exposés au médicament pris par la mère pendant la grossesse et l'allaitement.
- **ustékinumab** (inhibiteur des interleukines, 12 et 23) même recommandation pour les vaccins vivants chez les enfants exposés *in utero*.
- **inhibiteurs de janus-kinase (JAK)** dont l'utilisation pour les pathologies inflammatoires doit être réservée aux situations où il n'existe pas d'alternative appropriée chez les personnes présentant un surrisque cardiovasculaire, les fumeurs/anciens fumeurs et les patients ayant des facteurs de risque de cancer. Il est alors recommandé d'utiliser la plus faible dose efficace. Voir VigipharmAmiens de janvier 2023.
- **cladribine** (Mavenclad®) : immunosuppresseur ayant des indications dans la sclérose en

plaques et différents types de leucémies avec mise en garde sur un risque accru d'atteinte hépatique (voir VigipharmAmiens de février 2022).

- médicaments contenant du **nomégestrol** 5 mg ou de la **chlormadinone** 5 et 10 mg dont il est recommandé, en raison du **risque de méningiome**, de limiter au maximum l'utilisation, uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique et aux doses et durées les plus faibles possibles.
- **étifoxine** (Stresam®) : ne pas prescrire ou interrompre le traitement si survenue d'effets indésirables cutanés ou hépatiques sévères (voir VigipharmAmiens de juin 2022).
- **terlipressine** (Glypressine®) : risques de complications respiratoires sévères (voir VigipharmAmiens de septembre 2022).
- **crizotinib** (Xalkori®) : inhibiteur de tyrosine ALK indiqué dans le cancer bronchique non à petites cellules. Risques d'effets indésirables oculaires pouvant être à l'origine de perte de vision et justifiant la réduction posologique ou l'arrêt du traitement selon la gravité des troubles oculaires.
- **Dexmédétomidine** : sédatif dont l'utilisation en réanimation/soins intensifs est associée à une augmentation de mortalité.

EMA Human highlights 2022. 16/02/2023.

V- QUELS SONT LES ANTIDÉPRESSEURS LES PLUS À RISQUE DE SYNDROME DE SEVRAGE ?

L'arrêt d'un traitement antidépresseur est associé à un risque de survenue **d'un syndrome de sevrage (également appelé syndrome d'arrêt ou de discontinuation des antidépresseurs** car ne correspondant pas à une dépendance). La symptomatologie en est variée : troubles généraux avec sensations de faiblesse, fatigue, sensations vertigineuses, somnolence, transpiration, troubles visuels, digestifs (dont diarrhée), rigidité musculaire, troubles cognitifs, anxiété, agitation, dépression, impulsivité, hallucinations, troubles du sommeil. Ces troubles surviennent le plus souvent après arrêt d'un traitement prolongé, lequel ne doit jamais être interrompu brutalement.

Une étude a été publiée récemment par l'équipe du CRPV de Toulouse, menée sur la base des données de pharmacovigilance OMS (Vigibase) pour évaluer le niveau de risque de survenue d'un tel syndrome selon le profil pharmacocinétique des antidépresseurs. Cette étude reposait sur une méthode cas/non cas de manifestations cliniques pouvant correspondre à un syndrome de sevrage/discontinuation imputable à un antidépresseur. Sur les 338 498 déclarations de pharmacovigilance enregistrées sur la période 1988 - 2020 concernant 15 antidépresseurs appartenant aux différentes classes, 15 507 correspondaient à des symptômes pouvant s'inscrire dans le cadre d'un syndrome de sevrage.

Les antidépresseurs les plus souvent en cause étaient la paroxétine (Déroxat®...), la venlafaxine (Effexor®...) et la duloxétine (Cymbalta®). Ces antidépresseurs ont des demi-vies inférieures ou égales à 24 heures. L'évaluation cas/non cas mettait en avant ces antidépresseurs comme ayant un risque de syndrome de sevrage plus important que les antidépresseurs à demi-vie plus longue, risque multiplié par 2 à 3. A l'opposé, le risque de syndrome de sevrage apparaît faible pour les antidépresseurs à longue demi-vie comme l'agomélatine (Valdoxan®), la miansérine, la vortioxétine (Brintellix®), le milnacipran (Ixel®), la fluoxétine (Prozac®...), la mirtazapine (Norset®).

La recommandation d'un arrêt progressif avec plusieurs paliers de dose d'un traitement antidépresseur plusieurs semaines voire mois s'impose donc plus particulièrement avec les antidépresseurs à demi-vie relativement courte.

Quilichini JB et al. Comparative effects of 15 antidepressants on the risk of withdrawal syndrome : a real-world study using the WHO pharmacovigilance database. J Affective Disorders 2022 ; 297 : 189-193.

VI- INHIBITEURS DE POMPE À PROTONS (IPP) ET RISQUES DE LEUR UTILISATION PAR LA FEMME ENCEINTE ?

La sécurité d'utilisation des IPP par la femme enceinte a fait l'objet de nombreuses études avec des résultats difficiles à interpréter pour de nombreuses raisons, en particulier de limites méthodologiques. Ces médicaments sont généralement considérés comme sans conséquence démontrée sur le déroulement de la grossesse et l'enfant exposé *in utero*. Dans le RCP de ces médicaments, il est fait état de données expérimentales chez l'animal permettant de suspecter un risque tératogène, un risque d'embryo-toxicité ou de foetotoxicité n'étant observé qu'à des doses très supérieures à celles utilisées chez l'Homme. Il est cependant précisé que les IPP ne peuvent pas être utilisés au cours de la grossesse, ou doivent l'être de façon prudente.

Les données récentes de la littérature ne permettent pas de conclure de façon formelle à l'absence de risque lié à la prise par la femme enceinte d'IPP mais suggèrent que ce risque, s'il existe, est a priori faible.

Une revue de l'ensemble des publications disponibles jusque juin 2019 faisait état d'études épidémiologiques (suivis de cohortes, études cas-témoin) (1). Il y est conclu au maximum à un faible risque de malformations congénitales (+ 28%), ceci de façon globale par rapport à des grossesses non exposées alors que le risque avec les antihistaminiques H2 était nul. Les données dans ces études sont très hétérogènes et il n'a pas été pos-

sible d'identifier de façon significative un type particulier de malformations dont pourraient être responsables les IPP.

Deux études récentes (2,3) rapportent des résultats obtenus à partir de suivis pharmaco-épidémiologiques par des systèmes nationaux de santé publique l'un en Suède, l'autre en Corée du Sud.

La première de ces études (2) a été menée sur les données de santé de la population suédoise entre 2006 et 2016. Sur plus d'un million de naissances, il était mis en évidence, pour 1,4 % d'entre elles, une exposition *in utero* à un IPP. Il était noté que les mères utilisatrices d'IPP étaient plus souvent obèses que les non utilisatrices, avaient davantage de comorbidités et d'exposition à des médicaments d'autres classes thérapeutiques. Il était retrouvé un excès relatif de pré-éclampsie et de diabète gestationnel. Le rôle des IPP ne pouvait être dissocié de celui du profil de santé des patientes qui prenaient des IPP.

La seconde étude a utilisé les données de l'assurance-maladie sud-coréenne (3), 2 696 000 grossesses enregistrées entre 2011 et 2019. 1,5% des grossesses ont été associées à la prise d'un IPP au cours de leur premier trimestre (prévalence augmentant progressivement passant de 1,01% en 2012 à 2,61% en 2019). Le risque de malformations congénitales majeures était un peu plus élevé en cas d'exposition à un IPP (396/10 000 nourrissons exposés versus 323/10 000 pour les nourrissons non exposés).

Ces malformations étaient augmentées de 7% pour les malformations majeures dont 9% pour les malformations cardiaques. Il n'y avait pas d'augmentation significative des cas de fentes palatines, d'hypospadias, d'hydrocéphalies. Il est à noter que l'analyse prenant les frères et sœurs comme contrôles ne retrouvait aucune association significative avec des malformations quel qu'en soit le type.

Au total, pas de démonstration d'un risque lié à la prise d'IPP au cours de la grossesse. La prudence doit cependant rester de mise.

1- Li CM et al. Systematic review with meta-analysis : the risks of proton pump inhibitors during pregnancy. *Aliment. Pharmaco. Ther* 2020 ; 51 (4) : 410-420. <https://doi.org/10.1111/apt.15610>.

2- Breddels EM et al. Population-based cohort study proton pump inhibitor use during pregnancy in Sweden and the risk of maternal and neonatal adverse events. *BMC Medecine* 2022 ; 20 : 492 <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02673-x>

3- Choi A et al. Association between proton pump inhibitor use during early pregnancy and risk of congenital malformations. *JAMA Networkk Open* 2023 ; 6 (1) e 2250366. doi 10.1001/jamanetworkopen.2022.50366.

VII- ACTUALITÉS SUR LES MÉDICAMENTS DISPONIBLES DANS LE TRAITEMENT CURATIF DE L'INFECTION COVID-19

Les médicaments indiqués dans le traitement de l'infection Covid-19 ont fait l'objet d'une mise au point actualisée de l'ANSM (1).

Les **anticorps monoclonaux** initialement proposés n'ont plus de place dans le traitement de la Covid-19 au moins pour 2 d'entre eux du fait de l'émergence des variants omicron. Il s'agit de l'Evusheld® (tixagévimab/cilgavimab) et de Ronapreve® (casirivimab/imdevimab). La place éventuelle du sotrovimab (Xevudy®) reste à déterminer (évaluation en cours de son activité antivirale sur les sous-lignages dominants).

Restent deux **médicaments curatifs** de la Covid-19 : le Paxlovid® (nirmatrelvir/ritonavir) et Ve-

klury® (remdésivir), ce dernier seulement en cas de contre-indication formelle du Paxlovid®.

Le Paxlovid® est un médicament antiviral associant 2 principes actifs, le nirmatrelvir est un inhibiteur de la protéase principale du SARS-Cov2, la protéase 3C-like, enzyme nécessaire à la réplication dans l'organisme du virus, avec *a priori* un maintien d'une efficacité sur les variants. Le nirmatrelvir est associé au ritonavir qui n'a aucun effet anti-Covid mais agit comme « booster ». Il s'agit d'un très puissant inhibiteur enzymatique 3A4 permettant l'obtention de concentrations efficaces quelle que soit l'activité CYP3A4. Ce traitement qui est disponible depuis début 2022 et dont l'AMM date de mai 2022, a une indication

dans le traitement de l'infection Covid-19, dans les 5 jours qui suivent son diagnostic chez des adultes ne nécessitant pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère. Le traitement repose sur la prise de 2 comprimés roses (de 150 mg de nirmatrelvir) et d'un comprimé blanc (de 100 mg de ritonavir) toutes les 12 h pendant 5 jours.

L'étude EPIC-HR (« **E**valuation of **P**rotease **I**nhi-**b**ition for **C**oVID-19 in **H**igh **R**isk patients») (2) a mis en évidence une réduction importante du risque de progression vers une forme sévère de la maladie (définie par la nécessité d'une hospitalisation ou la survenue d'un décès toutes causes confondues dans les 28 jours). Pour les 2085 patients qui n'étaient pas vaccinés et qui ont développé une forme symptomatique de la maladie depuis 5 jours ou moins, 0,8 % des patients du groupe Paxlovid® ont évolué vers une forme sévère contre 6,3 % dans le groupe placebo. Les seuls décès dans les 28 jours sont survenus dans le groupe placebo.

En fonction de ces résultats, ce médicament peut être prescrit chez les patients immunodéprimés, les patients présentant une comorbidité à haut risque d'être à l'origine d'une forme sévère si le schéma vaccinal est incomplet et chez les patients âgés de plus de 60 ans en cas de schéma vaccinal incomplet. Les effets indésirables répertoriés jusque maintenant sont diarrhée, céphalées, dysgueusie.

Les contre-indications à ce traitement sont :

- l'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min). Nécessité d'une réduction du nombre de comprimé de nirmatrelvir (1 au lieu de 2 toutes les 12 h) en cas d'insuffisance rénale modérée (DFG 30-60 ml/min).
- et en cas d'intolérance au galactose.

La longue liste des associations médicamenteuses interdites est celle des médicaments qui sont métabolisés par le CYP 3A4 et ceux qui peuvent être à l'origine d'une inefficacité thérapeutique du Paxlovid® (inducteurs enzymatiques). Les interactions médicamenteuses sont aussi à prendre en compte et ont fait l'objet de mises à jour régulières. Celles-ci peuvent être consultées sur le site de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) recommandations thérapeutiques sur le site : <https://sfpt.fr.org/recospaxlovid>. Le CRPV peut également répondre à vos questions à ce sujet (4).

Le remdésivir (Veklury®) peut aussi être administré au stade précoce de la maladie chez le

même type de patient en cas de contre-indication au Paxlovid®. Son administration se fait par perfusion I.V. sur 3 jours sous surveillance étroite (risque de réactions liées à la perfusion et/ou d'hypersensibilité).

1- ANSM. Point sur l'utilisation des traitements contre la Covid-19. Mise à jour du 09/02/2023.

2- Hammond J et al. Oral nirmatrelvir for high-risk non hospitalized adults with Covid-19. N Engl J Med 2022 ; 389 : 1397-1408.

3- Marzolini C et al. Recommendations for the management of drug-drug interactions between the COVID-19 antiviral nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) and comedications. Clin Pharmacol Ther 2022 dec ; 112 (6) : 1191-1200.

4- service d'appui à la prescription/délivrance : 0800130000, 5 j/7, 9 h/18 h.

VIII- RUPTURES DE STOCKS DE MÉDICAMENTS SIGNALER LES CONSÉQUENCES NÉGATIVES EN RAPPORT POTENTIEL AVEC CES RUPTURES

Nous avons évoqué dans le VigipharmAmiens de juin 2022 les risques pouvant résulter des ruptures de stock et de tensions d'approvisionnement de médicaments. Cette problématique, malheureusement croissante en France comme dans les autres pays, était illustrée par les résultats de l'étude prospective CIRUPT menée sur les données enregistrées par les CRPV entre janvier 2020 et fin juin 2021. Celle-ci permettait de préciser les risques associés aux ruptures de stocks : **apparition d'effets indésirables** avec l'alternative thérapeutique, **erreur médicamenteuse** heureusement le plus souvent non compliquée d'effet indésirable ou **inefficacité thérapeutique** du médicament administré à la place du médicament non disponible. Une autre évaluation, celle-là rétrospective, a été menée sur les cas enregistrés entre 1985 et 2019 par la pharmacovigilance en France. 462 cas ont été identifiés avec une majoration très nette sur les dernières années 2018 et 2019 avec un parallélisme net avec la progression des ruptures de stocks. Les principaux effets indésirables correspondaient à des troubles neurologiques, des troubles cutanés, des troubles au niveau des sites d'administrations et des troubles digestifs. Les erreurs médicamenteuses étaient pour la plupart d'entre-elles des erreurs de dose.

Les classes thérapeutiques les plus souvent en cause étaient des médicaments du système nerveux principalement des anti-épileptiques (dont la marge thérapeutique est étroite), des anti-histaminiques H1 (avec par exemple, apparition d'effets anticholinergiques), des anti-néoplasiques (avec par exemple, survenue d'une aplasie).

Différentes mesures et recommandations ont été formulées par l'ANSM pour réduire ces risques et peuvent être retrouvées sur son site : exemples avec l'amoxicilline, dont la possibilité de préparations magistrales a été décidée : ainsi qu'avec le paracétamol en particulier pédiatrique pour prendre un exemple récent (2), mais aussi les corticoïdes, certains anti-néoplasiques et des médicaments immunosuppresseurs dont certains d'entre eux utilisés en prévention de rejet de greffe...).

Au total, importance de déclarer au crpv toute suspicion d'effet indésirable, d'inefficacité du médicament de substitution au médicament non disponible ou d'erreur médicamenteuse induite par une rupture de stock

1- Bourneau-Martin D et al. Adverse drug reaction related to drug shortage: a retrospective study on the French National Pharmacovigilance Database. Br J Clin Pharmacol 2023 ; 89 (3) : 1080-8.

2- ANSM. Paracétamol. Formes pharmaceutiques pédiatriques à utiliser selon le poids de l'enfant dans un contexte de tension d'approvisionnement. 2 février 2023.

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

Depuis le dernier état des données de pharmacovigilance tel qu'il apparaît dans le VigipharMamiens de novembre – décembre 2022, 3 points de situation sur la surveillance des vaccins contre la Covid-19 ont été diffusés par l'ANSM (1).

Pour les vaccins monovalents à ARN messager, tozinaméran (Comirnaty® de Pfizer-BioNtech) et élasoméran (Spikevax® de Moderna) qui sont maintenant bivalents, pas de nouveau signal de sécurité. Les signaux confirmés restent myocardite/péricardite, saignements menstruels importants, hypertension artérielle pour les 2 vaccins, réactions retardées au site d'injection et érythème polymorphe pour Spikevax®. L'ANSM a fait état de l'efficacité des doses de rappel de ces vaccins, contre le risque d'hospitalisation pour Covid-19 en cas d'infection par les sous-variants Omicron BA.4 et BA.5 (suivi pharmaco-épidémiologique par EPI-PHARE dans le cadre de ce dispositif renforcé de surveillance).

Pour rappel les vaccins à vecteur viral Vaxzevria® d'AstraZéneca et Jcovden® de Janssen, ne sont plus utilisés.

Pour les vaccins à protéine virale, pas de signal de sécurité enregistré avec le Nuvaxovid® de Novavax, les signaux confirmés étant paresthésies, anaphylaxie et myocardite/péricardite. Le plus récent utilisé depuis le 19 décembre 2022, Vid-Prevtyn Beta® de Sanofi est un vaccin monovalent à protéines virales qui contient un antigène du variant bêta du SARS-CoV-2 et qui est utilisé uniquement en rappel. Seulement 4759 injections avaient été réalisées en date du 09/02/23. Aucun effet indésirable n'a été pour l'instant rapporté.

A noter par ailleurs, une étude réalisée aux USA qui confirme l'absence de risque supplémentaire d'effets indésirables associés à la co-administration de vaccins COVID à ARN messager et de vaccins contre la grippe (2).

1- ANSM. Suivi des cas d'effets indésirables des vaccins COVID-19. Actualisation au 22/12/2022, au 19/01/2023 et au 16/02/2023.

2- Safety of co-administration of mRNA COVID-19 and seasonal inactivated influenza vaccines in the vaccine adverse event reporting system (VAERS) during July 1, 2021 – June 30, 2022 vaccine : 9 Jan 2023. Available from : [URL:https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.12.069](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.12.069)

X- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

AMOXICILLINE

Pneumopathie à éosinophiles

Cas rapporté chez une patiente âgée de 16 ans qui avait reçu pendant une semaine d'amoxicilline pour le traitement d'un abcès dentaire. Une semaine après la fin de cette antibiothérapie, dyspnée d'aggravation rapide avec fièvre. A l'examen, râles crépitants dans les deux champs pulmonaires. Pas d'éruption cutanée. Nécessité rapide d'une prise en charge en réanimation pour ventilation mécanique puis oxygénothérapie par membrane extracorporelle (ECMO). Au scanner, syndrome interstitiel bilatéral, opacités en verre dépoli, épanchements pleuraux. Au lavage broncho-alvéolaire, nombreux éosinophiles. Le reste du bilan ne retrouve pas d'anomalie. Mise sous corticothérapie systémique permettant une évolution favorable. Quelques cas (très rares) dans la littérature.

Van Oortegem A et al. Une forme sévère de pneumopathie aiguë à éosinophiles liée à l'amoxicilline. Rev Mal Respir. 2021;38(524-9).

ANASTROZOLE (Arimidex®)

Oedème maculaire cystoïde avec traction vitromaculaire

Cas rapporté d'une patiente âgée de 73 ans traitée pour un cancer du sein primitif aux récepteurs oestrogéniques. Apparition sous traitement par cet inhibiteur d'aromatase de photophobie et de vision trouble au niveau des deux yeux. Baisse d'acuité visuelle, diagnostic posé par tomographie en cohérence optique d'oedème maculaire cystoïde avec traction vitromaculaire. Bilan 2 mois plus tard, aggravation des troubles visuels. Puis, apparition de douleurs oculaires, baisse initialement plus marquée de l'acuité visuelle. Pas d'efficacité des traitements locaux, puis, faible efficacité de ceux-ci et mise en évidence d'anticorps antinucléaires. Il est décidé l'arrêt de l'anastrozole. Evolution alors progressivement favorable avec récupération d'une acuité visuelle satisfaisante et évolution favorable de l'oedème maculaire au moins d'un côté de la traction vitromaculaire. *Nguyen KH et al. A case report of cystoid macular edema, uveitis and vitreomacular traction in a patient taking Anastrozole. American Journal of Ophthalmology Case Reports. mars 2022;25:101339.*

DOI:10.1016/j.ajoc.2022.101339

ATEZOLIZUMAB (Técen-triq®)

Dermatose bulleuse à dépôts linéaires d'IgA

Cas rapporté chez une patiente âgée de 56 ans dans le cadre du traitement d'un mésothéliome avec métastases. Apparition de cloques diffuses au niveau des membres et du torse, bulles formant des plaques annulaires. Mise en évidence à la biopsie des dépôts linéaires d'IgA le long de la membrane basale. Evolution favorable après arrêt, sous corticoïdes, lymécycline et dapsons.

Aguilar-Duran S et al. Atezolizumab-induced linear IgA bullous dermatosis. British Journal of Dermatology. 1 déc 2022;187(6):e193-e193. DOI:10.1111/bjd.21653

CEFTRIAXONE (Rocéphine®, ...)

Hépatite cholestatique

cas rapporté chez un enfant de 5 ans traité par ceftriaxone I.V. pour lymphadénite. Le traitement a permis une amélioration rapide de l'état clinique mais à partir du 3ème jour, asthénie, ictère conjonctival, urines foncées. Biologiquement, élévation des transaminases et des gamma GT avec hyperbilirubinémie alors qu'un bilan hépatique réalisé juste avant la mise en route de ce

traitement ne retrouvait pas de telles anomalies. Bilan d'hépatite virale négatif. Il est décidé l'arrêt du traitement ceftriaxone, ce qui a permis une amélioration spontanée progressive du bilan hépatique. 40 jours plus tard, normalisation de la bilirubinémie, des transaminases et des gamma GT.

Castellazzi ML et al. Ceftriaxone-induced cholestatic hepatitis in a child: A case report and a review of the literature. Front Pediatr. 5 déc 2022;10:1051887. DOI:10.3389/fped.2022.1051887

INFLIXIMAB (Remicade®, Inflectra®, ...)

Sarcoïdose pulmonaire

Cas d'effet paradoxal de sarcoïdose imputable à l'infliximab. Au bout de plusieurs années de traitement chez un patient âgé de 37 ans pour la prise en charge d'une maladie de Crohn, apparition de fièvre et de douleurs thoraciques. Diagnostic de sarcoïdose posée devant les aspects radiologiques observés dont adénopathies médiastinales et surtout devant les résultats d'une biopsie réalisée au cours d'une bronchoscopie mettant en évidence des aspects granulomateux non caséux. Traitements symptomatiques et arrêt de l'infliximab avec évolution favorable et disparition complète des anomalies radiologiques.

Kashima S et al. Development of pulmonary sarcoidosis in Crohn's disease patient under infliximab biosimilar treatment

after long-term original infliximab treatment: a case report and literature review. BMC Gastroenterol. déc 2021;21(1):373. DOI:10.1186/s12876-021-01948-6

PEMBROLIZUMAB

(Keytruda®)

Pemphigoïde bulleuse

Cas rapporté chez un patient âgé de 72 ans traité depuis un an pour un mélanome de stade III. Apparition progressive d'érosions bilatérales des joues avec une bulle au niveau d'une commissure palpébrale. Histologiquement, mise en évidence au niveau d'une cloque d'un infiltrat riche en éosinophiles au niveau de la jonction dermo-épidermique avec, en immunofluorescence directe, dépôts de C3. De tels cas ont déjà été rapportés avec les inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité cellulaire.

Pan CX et al. A 72-year-old man with nonhealing facial erosions and bullae. JAAD Case Reports. sept 2022;27:99-102.

DOI:10.1016/j.jdc.2022.06.026

SERTRALINE

(Zoloft®, ...)

Pneumopathie interstielle à éosinophiles

Cas rapporté chez une patiente âgée de 69 ans recevant cet inhibiteur de la recapture de la sérotonine depuis 10 mois pour une dépression sévère. Apparition d'une altération de l'état général avec douleurs

thoraco-abdominales et dyspnée associées à une toux non productive, l'ensemble de ces symptômes étant apparu très progressivement. Râles crépitants à l'auscultation. Opacités infiltratives à la radio et au scanner avec plages en verre dépoli autour des zones de condensation. Biologie sans particularité autre qu'une hyperéosinophilie modérée. Aspect à la biopsie de pneumopathie à éosinophiles. Evolution rapidement favorable à l'arrêt du seul médicament pris par la patiente, la sertraline. Quelques très rares cas dans la littérature mais de survenue plus rapide après la mise en route du traitement.

P. Brancaleone et al. Pneumopathie chronique à éosinophiles induite par la sertraline. Rev Mal Resp 2021; 38: 210 - 214.