

JUIN 2023

VigipharmAmiens

CHU
AMIENS
PICARDIE



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

CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

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

Rédacteur en chef

Pr. M. Andréjak

Ont également participé à ce numéro :

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

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

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

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

Reflets de la littérature :

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

SOMMAIRE

I - INFORMATIONS DE L'ANSM, DES AUTRES AGENCES DU MÉDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	2
<i>A- Nécessité de bien connaître les situations pathologiques à risque accrue d'acidose lactique sous metformine</i>	2
<i>B- Signalement au Japon de cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire associé à la pipéracilline/tazobactam (Tazocilline®)</i>	2
<i>C – Mesures prises par l'ANSM pour sensibiliser les patients au risque d'effets indésirables psychiatriques et/ou sexuels sous finastéride.</i>	2
<i>D- La fosphénytoïne ne doit pas être administrée avant l'âge de 5 ans. Rappel par l'ANSM</i>	3
II – IDÉES ET/OU COMPORTEMENTS SUICIDAIRES CHEZ LES ENFANTS ET ADULTES JEUNES TRAITÉS PAR ISRS	3
III- RISQUE DE DÉMENCE ET PRISE D'INHIBITEURS DE POMPE À PROTONS	4
IV- L'ANSM MÈNE CAMPAGNE POUR UN MEILLEUR USAGE DES MÉDICAMENTS	4
V- EXPOSITION IN UTERO AUX ANTI-ÉPILEPTIQUES ET TROUBLES MENTAUX DE L'ENFANCE ET DE L'ADOLESCENCE	5
VI - EVALUATION DU RISQUE D'INSUFFISANCE HÉPATIQUE SOUS INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE DE L'IMMUNITÉ	6
VII - IMPORTANCE D'UNE RESTRICTION DE L'USAGE DES FLUOROQUINOLONES ET D'UNE INFORMATION DES PATIENTS SUR LEURS EFFETS INDÉSIRABLES	6
VIII- 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- Nécessité de bien connaître les situations pathologiques à risque accrue d'acidose lactique sous metformine

L'acidose lactique sous metformine est un effet indésirable pouvant être sévère en cas de prise en charge trop tardive. L'ANSM rappelle les situations pouvant favoriser sa survenue et les signes justifiant une consultation médicale en urgence.

L'altération de la fonction rénale est la principale situation favorisant la survenue de cet effet indésirable d'où l'importance d'un suivi de la fonction rénale, d'une dose de metformine adaptée à celle-ci, de la prise en compte de la prise concomitante de médicaments potentiellement néphrotoxiques, de situations responsables de déshydratation, de décompensation d'une maladie chronique (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque aigüe, insuffisance respiratoire, état de choc...). Il convient d'interrompre ce traitement à l'occasion d'une injection de produit de contraste iodé, ou en cas de déshydratation aigüe (du fait de diarrhée, vomissements, fièvre,....).

Sont rappelés les signes devant faire évoquer la survenue d'une acidose lactique : vomissements répétés, douleurs abdominales, crampes, douleurs musculaires, sensations de malaise, fatigue, gêne respiratoire, baisse de température corporelle, bradycardie....

Le patient doit être informé de ce risque, des situations à risque, de la nécessité de maintenir une bonne hydratation (en buvant régulièrement 1,5 à 2 l d'eau/jour), des signes d'alerte devant la conduire à consulter en urgence un médecin.

ANSM. Acidose lactique et metformine : un risque évitable. 24/05/2023.

B- Signalement au Japon de cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire associé à la piperacilline/tazobactam (Tazocilline®)

Information en mars 2023 de l'Agence Japonaise du médicament sur la possible survenue sous piperacilline-tazobactam de lymphohistiocytose

hémophagocytaire (LHH) à la suite du signalement de 5 cas d'un tel effet indésirable au Japon.

La LHH correspond à une réponse immunitaire excessive surtout des macrophages (histiocytes) liée à des mécanismes physiopathologiques complexes et étant à l'origine de réactions inflammatoires se manifestant par de la fièvre, des éruptions cutanées, une hépatosplénomégalie, des troubles neurologiques, de la dyspnée, des complications thrombotiques. Cette notion figure en France dans le RCP au niveau des mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

C - Mesures prises par l'ANSM pour sensibiliser les patients au risque d'effets indésirables psychiatriques et/ou sexuels sous finastéride.

L'ANSM vient de communiquer sur l'ajout sur les boîtes de finastéride 1mg (génériques de Propézia® lequel n'est plus commercialisé depuis début 2023) d'un encadré rouge destiné à sensibiliser les patients à la possibilité de troubles sexuels ou psychiatriques avec ce médicament. Cet encadré sur la boîte est associé à un QR code qui renvoie vers un dossier intitulé « Finastéride 1mg et chute de cheveux ».

Parallèlement, la fiche d'information destinée au patient a été mise à jour.

Pour rappel, l'indication du finastéride 1mg correspond aux formes peu évoluées d'alopécie androgénétique chez les hommes âgés de 18 à 41 ans. Le finastéride est un inhibiteur de la 5- α réductase qui intervient dans la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone (DHT).

Les troubles de la fonction sexuelle sont :

- diminution de la libido,
- troubles de l'érection,
- diminution du volume de l'éjaculation,
- impuissance,
- douleurs des testicules,
- augmentation du volume des seins et/ou écoulement mammaire.

Les troubles psychiatriques sont :

- dépression,
- idées suicidaires imposant l'arrêt immédiat du traitement.

ANSM. Finastéride 1mg (Propécia et génériques) : ajout de mentions d'alerte sur les boîtes pour renforcer l'information sur les effets indésirables. Mise à jour du 24/05/2023.

D- La fosphénytoïne ne doit pas être administrée avant l'âge de 5 ans. Rappel par l'ANSM

La fosphénytoïne sodique (Prodilantin®) prodrogue injectable IV de la phénytoïne ne doit pas être administrée à des enfants de moins de 5 ans en raison d'un risque de surdosage, pouvant être à

risque d'évolution fatale. La spécialité Dilantin est la seule indiquée chez les enfants de moins de 5 ans pour le traitement d'état de mal épileptique tonico-clonique, leur prévention après intervention neuro-chirurgicale et/ou traumatisme crânien.

ANSM. Prodilantin (fosphénytoïne sodique) ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 5 ans. 25/05/2023.

II - IDÉES ET/OU COMPORTEMENTS SUICIDAIRES CHEZ LES ENFANTS ET ADULTES JEUNES TRAITÉS PAR ISRS

Une étude concernant ce risque pour lequel des précautions d'emploi ont été formulées à plusieurs reprises vient d'être publiée par des auteurs allemands (1). Ceux-ci ont analysé les données disponibles dans la base américaine de pharmacovigilance dépendant de la FDA (FAERS) et dans le système européen qui rassemble les données de pharmacovigilance de l'Union Européenne (EudraVigilance) entre 1978 et 2019.

Il est rapporté une augmentation régulière des cas enregistrés dans ces bases de suicides/idées suicidaires associés à la prise d'inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) en Europe comme aux USA (où l'utilisation de ces médicaments est plus importante qu'en Europe). Cette majoration des cas déclarés semble au moins en partie s'expliquer par une sensibilisation à cette problématique et à une mise en garde à son sujet dans les années 2003-2005.

Après 2008, il est d'ailleurs observé que la proportion des idées suicidaires rapportées a augmenté par rapport à celles des suicides. En 2013, une étude avait été publiée dans le Lancet (2) qui avait analysé les résultats de 34 études cliniques menées chez des enfants et adolescents avec 14 antidépresseurs ne retrouvant une efficacité supérieure à celle du placebo qu'avec la fluoxétine et objectivant une augmentation significative du risque suicidaire avec la venlafaxine (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline).

Dans les recommandations, il est bien indiqué que la place des médicaments anti-dépresseurs doit être nettement plus limitée chez l'enfant et

l'adolescent que chez l'adulte. Ces médicaments ne doivent être utilisés qu'en deuxième intention après avis d'un (pédo)psychiatre et nécessitent une surveillance étroite en particulier en début de traitement, le risque étant le plus élevé lors des 4 premières semaines de traitement alors que le bénéfice apprécié par la diminution du risque suicidaire n'apparaît qu'ensuite.

Ces éléments sont à prendre en considération d'autant que, d'après le rapport du 7 mars 2023 de l'HCFEA (Haut Conseil de la Famille, de l'Enfance et de l'Age), la prévalence de consommation de psychotropes a fortement augmenté depuis 10 ans (+ 179% pour les antidépresseurs, + 114% pour les antipsychotiques, + 148% pour les psychostimulants et + 35% pour les hypnotiques et anxiolytiques) (3).

Au total, chez l'enfant et l'adolescent, pas de prescription d'antidépresseurs en première intention et seulement avec des doses progressives et une surveillance rapprochée le 1^{er} mois.

1. DUBRALL D. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and suicidality in children and young adults : analyses of pharmacovigilance databases. BMC Pharmacol Toxicol 2023 ; 24 : 22 <https://doi.org/10.1186/s40360-023-00664-z>
2. CIPRIANI A. et al ; Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents : a network meta-analysis. Lancet 2016 ; 388 : 881-890

3. HCFEA. [Quand les enfants vont mal : comment les aider ? Note de synthèse.](#)
Rapport adopté le 7 mars 2023.

III- RISQUE DE DÉMENCE ET PRISE D'INHIBITEURS DE POMPE À PROTONS

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) constituent l'une des classes de médicaments les plus prescrites en particulier chez les personnes âgées et ceci souvent au long cours et sans toujours d'indication réellement définie. Depuis plusieurs années, des études avec des données souvent obtenues de manière rétrospective ont suggéré l'existence d'une relation potentielle entre prise prolongée d'IPP et développement de troubles neurocognitifs et de démence. Des biais restent possibles du fait du caractère rétrospectif des études et des conditions méthodologiques de recueil des données. Certaines études ont à l'opposé quant à elles, conclu à un effet protecteur des IPP vis-à-vis du développement de troubles cognitifs. Une étude récente (1) a été menée sur la base de données de l'Assurance-Maladie de Bavière avec des données rassemblées prospectivement au cours du temps. L'étude a porté sur la période 2009-2018 sur les dossiers de plus de 7,6 millions de personnes âgées de 40 ans ou plus n'ayant pas d'antécédent préalable documenté de démence ou de troubles cognitifs mineurs. La durée de suivi moyen était de 5,4 ans pour les personnes chez qui avait été introduit un traitement par un IPP (et de 5,8 chez qui un tel traitement n'avait pas été commencé).

Pendant la période de suivi, 3,6% des patients chez qui un traitement IPP avait été instauré ont fait l'objet d'un diagnostic de démence contre

2,6% chez les patients sans prise d'IPP. Le rapport de risque était majoré de 85%. La majoration de ce rapport était comparable si les troubles cognitifs mineurs étaient également pris en compte. Il n'y avait par ailleurs pas de différence vis-à-vis de ce risque entre les différents IPP. Un mécanisme qui a été proposé pour expliquer le risque de troubles cognitifs sous IPP serait la majoration induite par ceux-ci des taux de substance β amyloïde dans le cerveau.

Ce risque existe à côté d'autres lors d'une administration prolongée infections digestives en particulier à *Clostridium difficile*, autres infections en particulier pulmonaires, ostéoporose, carence en vitamine B12, hypomagnésémie, colite microscopique,... Ceci sont d'autres raisons pour restreindre l'utilisation d'IPP à des situations pathologiques où le bénéfice indiscutable de ces médicaments est démontré (cf indications thérapeutiques, modalités et durée d'utilisation au niveau des RCP), de nombreuses utilisations des IPP se faisant hors AMM.

Ahn N et al. Time-varying use of proton pump inhibitors and cognitive impairment and dementia : a real-world analysis from Germany.

Drugs and Aging 2023, online le 13 mai 2023.
<https://doi.org/10.1007/s40266-023-01031-7>

IV- L'ANSM MÈNE CAMPAGNE POUR UN MEILLEUR USAGE DES MÉDICAMENTS

Le 7 juin 2023, l'ANSM déployait une campagne de sensibilisation des patients et des professionnels de santé intitulée « les médicaments ne sont pas des produits ordinaires, ne les prenons pas à la légère » (1).

L'ANSM fait état d'une étude qu'elle a menée récemment auprès d'un panel de Français dont les principales conclusions sont les suivantes :

- 3 Français sur 10 adaptent eux-mêmes la dose et la durée de prise des médicaments qui leur ont été prescrits (d'où un risque de perte

d'efficacité ou de survenue d'effets indésirables),

- 1 sur 5 augmente les doses des médicaments prescrits ou associe par lui-même plusieurs médicaments de façon à faire disparaître plus vite les symptômes,
- Près d'1 sur 2 donne un médicament à un proche présentant les mêmes symptômes (dont 1 sur 10 de façon systématique ou fréquente).
- 34% des personnes considèrent comme non risquée la prise d'un médicament périmé.

Des affiches sont diffusées concernant les messages à faire passer vis-à-vis de ces utilisations à risque des médicaments avec des formulations visant à interpeller comme « une perceuse, ça se prête entre voisins. Pas les médicaments », « les épices ça marche bien quand on les mélange. Pas les médicaments », « une série ça s'arrête quand on le souhaite. Pas les médicaments », « une momie ça se conserve éternellement. Pas les médicaments ».

Il y a aussi un dépliant reprenant les principales recommandations pour le bon usage du médicament (« Médicaments, les bons réflexes »).

Il a été fait état de ces messages à l'ANSM dans les médias et la presse, dont les quotidiens régionaux, à titre d'exemple une page entière dans le Courrier Picard (2)

- (1) ANSM. Les médicaments ne sont pas des produits ordinaires. Ne les prenons pas à la légère. Le 07/06/2023
- (2) Courrier Picard. S'ils sont mal utilisés, les médicaments présentent des risques pour la santé. Page 34, le 08/06/2023

V- EXPOSITION IN UTERO AUX ANTI-ÉPILEPTIQUES ET TROUBLES MENTAUX DE L'ENFANCE ET DE L'ADOLESCENCE

Le risque de survenue d'anomalies congénitales et de troubles neurodéveloppementaux associé à l'exposition *in-utero* à des médicaments antiépileptiques est bien documenté en particulier pour le valproate. La possibilité de survenue dans ces conditions de troubles psychiatriques reste par contre mal définie pour la plupart des antiépileptiques.

Une vaste étude a été menée dans les pays nordiques (Danemark, Finlande, Islande, Norvège et Suède) sur leurs registres de données de santé en reprenant les informations concernant des enfants nés d'une grossesse mono-fœtale de mères épileptiques sur une période allant selon les pays de janvier 1996 à décembre 2017. Il était recherché pour ces enfants, les diagnostics de troubles psychiatriques ou neurodéveloppementaux posés au cours de l'enfance ou de l'adolescence (jusqu'à en moyenne l'âge de 7ans et demi, suivi le plus long jusqu'à l'âge de 22ans).

Sur les 38 661 enfants identifiés à partir des registres (51,3% étant des garçons), 16 458 avaient été exposés *in-utero* à des médicaments antiépileptiques.

Les résultats de cette analyse confirment tout d'abord le risque (bien connu) de l'exposition *in-utero* au valproate (risque multiplié par 1,8 par rapport à l'absence de médicament antiépileptique). Ce risque se manifestant sous la forme de retard de développement du langage, des fonctions motrices et d'apprentissage, de TDAH (déficit de l'attention/hyperactivité), de troubles du spectre de l'autisme et de retard intellectuel. A l'âge de 18 ans, ces enfants avaient un risque de troubles psychiatriques supérieur à 40%. Par contre cette exposition *in-utero* au valproate

n'était pas associée à des troubles psychiatriques de survenue ultérieure, d'anxiété, de troubles de l'humeur, de conduites addictives ou de troubles de type schizophrénie.

Trois médicaments antiépileptiques ont été trouvés comme non significativement associés à des problèmes de santé mentale après exposition *in-utero* à ceux-ci : la lamotrigine (Lamictal@,...), la carbamazépine (Tégrétol@,...) et l'oxcarbazépine (Trileptal@,...). L'exposition pré-natale au lévétiracétam (Keppra@,...) était par contre significativement associée à des troubles anxieux ainsi qu'à des TDAH. Celle au topiramate (Epilex@,...) était associée à un risque significativement majoré de TDAH (rapport de risque 2,38), de troubles du développement intellectuel et de troubles du spectre de l'autisme. Pour les autres antiépileptiques, les données étaient insuffisantes pour conclure au risque de troubles psychiatriques après exposition *in-utero*.

Au total, risque bien confirmé pour le valproate, possible avec le topiramate et le lévétiracétam, a priori exclu pour la lamotrigine, la carbamazépine et l'oxcarbazépine, au moins aux doses généralement utilisées.

Werenberg Dreir J et al. Prenatal exposure to antiepileptic medication and incidence of childhood- and adolescence-onset psychiatric disorders. JAMA Neurol 2023 on-line le 17 avril doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674

VI - EVALUATION DU RISQUE D'INSUFFISANCE HÉPATIQUE SOUS INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE DE L'IMMUNITÉ

Les inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité correspondent à une approche thérapeutique dont la place dans le traitement de nombreux cancers s'est imposée du fait de leur efficacité durable et d'une sécurité d'emploi présentant globalement un profil satisfaisant par rapport à la chimiothérapie.

Ces médicaments peuvent cependant (dans un nombre assez limité de cas) être à l'origine d'effets indésirables de mécanisme particulier directement en rapport avec leur mode d'action. Il s'agit du développement de pathologies inflammatoires de mécanisme auto-immun : la levée des freins qui bloquent les cellules lymphocytes T peut ne pas concerner uniquement les cellules tumorales mais aussi être à l'origine d'une suractivation du système immunitaire vis-à-vis de systèmes physiologiques.

Une évaluation récente a concerné le risque rare mais potentiellement sévère de survenue des cas d'insuffisance hépatique enregistrés dans la base de données américaine FAERS (US Food and Drug Administration Adverse

Event Reporting System). Entre début 2015 et fin 2021, de tels effets indésirables enregistrés étaient au nombre de 654 avec un délai moyen de survenue de 38 jours (72% des cas étaient survenus au cours des 3 premiers mois). Dans 68%, les cas enregistrés étaient d'évolution fatale. Le rapport de risque globalement de 2,9 était plus élevé avec les inhibiteurs de PDL1 (rapport de risque de 4,83 supérieur à celui des anti-PD1 et des anti-CTLA-4) en particulier avec le plus utilisé d'entre eux l'atézolizumab (Tecentriq®). Ce rapport était également très significatif pour l'anti-CTLA-4, ipilimumab (Yervoy®).

Ces résultats justifient l'intérêt d'un bilan préthérapeutique et un suivi régulier de celui-ci chez ces patients.

Xu Y. et al. Hepatic failure associated with immune checkpoint inhibitors : an analysis of the Food and Drugs Administration Adverse Event Reporting System database. Cancer Medecine on line 3 fev 2023. <https://doi.org/10.1002/cam.4.5655>

VII - IMPORTANCE D'UNE RESTRICTION DE L'USAGE DES FLUOROQUINOLONES ET D'UNE INFORMATION DES PATIENTS SUR LEURS EFFETS INDÉSIRABLES

Des mesures de restriction ont été mises en place en 2018-2019 au niveau européen visant à limiter l'utilisation des fluoroquinolones aux infections sévères pour lesquelles celles-ci sont indispensables en l'absence d'alternative avec un autre type d'antibiotiques. Etait alors exclue l'utilisation de ces antibiotiques à large spectre antibactérien et d'effet bactéricide rapide dans les in-

fections légères à modérées dont la bronchite, la sinusite, l'otite, la cystite non compliquée, la prévention de la diarrhée du voyageur... Ceci était justifié par le risque avec ces médicaments de survenue d'effets indésirables graves, invalidants et potentiellement irréversibles.

L'utilisation des fluoroquinolones, même si elle a été réduite, reste excessive, nettement plus importante que ne le voudraient les recommandations (1). C'est ce qui ressort d'une étude mise en place par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et réalisée à partir de bases de données de prescriptions médicamenteuses entre 2016 et 2021 de six pays européens (Belgique, France, Allemagne, Pays-Bas, Espagne et Royaume-Uni) (2). Cette étude, même si elle comporte des limites méthodologiques, confirme une utilisation qui reste encore très importante en dehors des utilisations recommandées.

Le comité de pharmacovigilance de l'EMA (PRAC) a de ce fait demandé à ce que soient rappelées dans les différents pays européens les recommandations et mesures à prendre pour réduire les risques d'effets indésirables graves que peuvent induire ces médicaments (3). Début juin, l'ANSM rediffusait une information à ce sujet (4, 5) destinée aux professionnels de santé et associations de patients. Ces médicaments ne doivent être prescrits que pour des infections sévères et après avoir expliqué aux patients la conduite à tenir en cas d'effets indésirables graves.

Pour rappel, les fluoroquinolones sur le marché en France sont :

- la ciprofloxacine (Ciflox®, Uniflox® et génériques)
- la lévofloxacine (Tavanic® et génériques)
- l'ofloxacine (Oflocet®, Monoflocet® et génériques)
- la norfloxacine (génériques)
- la moxifloxacine (Izilox® et génériques)
- la loméfloxacine (Décalogiflox® et Logiflox®)
- le delafloxacine (Quofenix®)

Selon les recommandations de l'ANSM (4, 5), ces médicaments ne doivent pas être prescrits pour le traitement :

- d'infections non sévères ou spontanément résolutive,
- d'infections non bactériennes par exemple la prostatite (chronique) non bactérienne,

- d'infections de sévérité légère à modérée (cystite non compliquée, bronchites dont poussées aiguës de BPCO, rhinosinusite et otite moyenne aiguë) sauf exception,
- en prévention de la diarrhée du voyageur ou des infections récidivantes des voies urinaires basses,
- en cas d'antécédents d'effets indésirables graves avec l'une des fluoroquinolones.

En dehors du risque d'émergence de souches bactériennes résistantes, le risque lié à une utilisation excessive des fluoroquinolones est la survenue d'effets indésirables certes rares mais pour certains potentiellement sévères. Il s'agit en particulier des conséquences d'une action de ces médicaments sur la matrice du collagène, de nombreux tissus en particulier les tendons et les vaisseaux :

- tendinopathies (en particulier au niveau du tendon d'Achille) pouvant se manifester dès les 48 premières heures de traitement et jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt de celui-ci, se traduisant le plus souvent par des douleurs mais pouvant être responsables de ruptures tendineuses en particulier après 65 ans et/ou en cas de prise simultanée de corticoïdes,
- anévrismes et dissections aorto-iliaques (6) (ou intracrâniennes)

Les fluoroquinolones et plus particulièrement la moxifloxacine (Izilox® et génériques) peuvent être responsables de troubles de la repolarisation cardiaque, allongement de l'intervalle QT et risque plus rare de torsades de pointes).

Un risque accru de neuropathies périphériques avec paresthésies et de syndrome du canal carpien a également été rapporté. Enfin et plus particulièrement chez les personnes âgées, les fluoroquinolones peuvent être responsables de troubles neuropsychiatriques (anxiété, euphorie, hallucinations, confusion, dépression) réversibles à l'arrêt du traitement.

Les patients doivent être informés de ces risques et du caractère pouvant être prolongé, voire irréversible de certains d'entre eux.

- (1) Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique (SFPT). Les fluoroquinolones doivent être évitées en pratique courante. 13/02/2023.
- (2) Ly NF et al. Impact of European Union label changes for fluoroquinolone-containing medicinal products for systemic and inhalation use : post-referral prescribing trends. *Drug Safety* 2023 ; 46 : 405-16.
<https://doi.org/10.1007/s40264-023-01286-4>.
- (3) ANSM. Retour d'informations sur le PRAC de mai 2023 (10-12 mai). Fluoroquinolones (antibiotiques) : rappel des mesures visant à réduire le risque d'effets indésirables rares, mais graves,

parfois durables, invalidants et potentiellement irréversibles. 26/05/2023.

- (4) ANSM. Fluoroquinolones : à ne prescrire que pour des infections sévères. Information destinée aux médecins, chirurgiens, dentistes et sages-femmes. 2 juin 2023.
- (5) ANSM. Antibiotiques de la famille des fluoroquinolones administrés par voie systémique ou inhalée. Rappel des restrictions d'utilisation. Lettre aux prescripteurs (médecins, chirurgiens, dentistes, sages-femmes), pharmaciens, société savantes et associations de patients. Juin 2023.
- (6) Maumus-Robert S et al. Risk of aortoiliac aneurysm or dissection associated with fluoroquinolone use. *J Ann Coll Cardiol*. 2019 ; 73 : 875-877.

VIII- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ATEZOLIZUMAB (Tecentriq®)

Pneumopathie intersti- tielle - Syndrome des an- tisyntétases

Chez un patient âgé de 47 ans recevant cet inhibiteur de point de contrôle immunitaire (avec carboplatine et paclitaxel). Quatre cures puis traitement d'entretien par atézolizumab. Sous cette phase du traitement et 9 mois après son début, fièvre et toux. Le bilan radiologique pulmonaire mettait en évidence à côté d'une réduction nette de l'atteinte tumorale pulmonaire un aspect d'infiltration diffuse du parenchyme des bases

pulmonaires. Mise en évidence au lavage bronchoalvéolaire d'un nombre élevé de lymphocytes. Au niveau sérique mise en évidence d'anticorps permettant de poser un diagnostic de syndrome des antisyntétases. Evolution favorable sous corticothérapie et sans reprise du traitement par atézolizumab.

Miyamoto I et al. Anti-synthetase syndrome-associated interstitial lung disease possibly caused by atezolizumab in a patient with lung adenocarcinoma: a case report. BMC Pulm Med. 8 mai 2023;23(1):159.

DOI:10.1186/s12890-023-02446-z

BEVACIZUMAB (Avastin®)

Dissection aortique

Patiente âgée de 54 ans chez qui sont survenues, après 8 cures de cet anti-VEGF pour un cancer colique, de façon brutale des douleurs au niveau du dos et de l'épaule gauche. Un bilan avec réalisation de scanner mettait en évidence des images en faveur d'une dissection aortique aigüe de type A (au niveau de l'aorte ascendante). Survenue pendant la prise en charge aux urgences une heure plus tard d'une ag-

gravation des douleurs, de troubles de la conscience puis d'un arrêt cardiaque. Evolution fatale malgré les mesures de réanimation. Complication rare de ce traitement agissant sur les cellules endothéliales pour réduire la vascularisation et la croissance tumorale. Dong W. et al. *Sudden aortic dissection: a cautionary tale for the unexplained back pain during bevacizumab treatment. Radiology Case Reports.* 2023;18(7):2366-2369.

IVABRADINE

(Procoralan®)

Torsade de pointes

Cas rapporté chez une patiente âgée de 49 ans chez qui ce traitement venait d'être introduit en raison d'une insuffisance cardiaque avec fréquence cardiaque rapide. Après 48 heures, survenue d'une torsade de pointes avec arrêt cardiocirculatoire nécessitant un choc électrique et une réanimation. L'ivabradine était le seul médicament utilisé en dehors de la prise d'un diurétique de l'anse (mais pas d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie). Evolution ensuite favorable. Rôle de l'effet de blocage par l'ivabradine des canaux hERG. Cas particulier du fait de l'absence de prise associée d'un autre médicament allongeant le

QT ou de trouble hydroélectrolytique.

Bhagwati MM et al. *Case report: Ivabradine induced Torsades de Pointes. IHJ Cardiovascular Case Reports (CVCR).* janv 2023;7(1):22-25.

DOI:10.1016/j.ihjccr.2023.01.007

LACOSAMIDE

(Vimpat®)

Effets cardiovasculaires

Dans une étude rétrospective réalisée sur 38 patients, mise en évidence pour 4 d'entre eux traités par cet antiépileptique par voie IV d'effets indésirables cardiovasculaires : 1 bloc auriculoventriculaire du 1er degré, 2 fois des extrasystoles auriculaires et 1 cas d'hypotension artérielle.

Lu Y-T et al. *Evaluation of Cardiovascular Concerns of Intravenous Lacosamide Therapy in Epilepsy Patients. Front Neurol.* 4 juill 2022;13:891368.

DOI:10.3389/fneur.2022.891368

LEVETIRACETAM

(Keppra®)

Hépatite auto-immune

Chez une patiente âgée de 76 ans qui recevait ce traitement depuis 2 mois en raison de crises d'épilepsie partielle dans les suites d'un AVC ischémique. Hospitalisée en raison d'une détérioration de l'état mental depuis 2 se-

maines. Cliniquement, pas de modification de l'état neurologique mais biologiquement, bilan hépatique avec augmentation des transaminases, des phosphatases alcalines, des gamma-GT et hyperammoniémie. Par ailleurs, mise en évidence d'anticorps antinucléaires et anti-muscle lisse et élévation des IgG. A la biopsie hépatique, arguments en faveur d'une hépatite auto-immune. Evolution rapide favorable du bilan hépatique après arrêt du lévétiracétam et disparition des signes d'encéphalopathie sous réhydratation.

Hegazy Y. et al. *Levetiracetam Liver Injury: A Benign Antiepileptic Agent? ACG Case Reports Journal.* mars 2023;10(3):EO1003.

RIVASTIGMINE (Exelon®)

Syndrome anticholinergique aigu

Cas rapporté chez une patiente âgée de 85 ans traitée par rivastigmine pour une maladie d'Alzheimer. Survenue après passage d'un patch de 4,6mg/24h à un patch de 9,5mg/24h de vomissements intenses, hypersalivation, dyspnée, anorexie. Rôle mis en avant non seulement d'une majoration de la dose mais également d'une modification de la zone d'application du patch (arrière du cou) alors que précédemment le patch était mis en place au niveau du thorax. Les auteurs mettent en avant la faible épaisseur du tissu adipeux sous-cutané au

niveau du cou comme facteur ayant pu être à l'origine d'une majoration importante de la biodisponibilité de la rivastigmine.

Matsuzono K et al. Improper Application of a Rivastigmine Patch to the Back of the Neck Induced Toxic Symptoms. Intern Med. 2023;1236-22. DOI:10.2169/internalmedicine.1236-22