

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

A- Rappel des recommandations visant à éviter de confondre Lytos® et Lithos®.....

B- Les spécialités à base de fer pour administration I.V. ne sont pas interchangeables. Risque d'erreur médicamenteuse.....

C- Ibrutinib (Imbruvica®). Risque d'effets indésirables cardiovasculaires sévères à savoir éviter et dépister.....

D- Risques liés aux pénuries de médicaments. Evaluation rétrospective des cas notifiés aux CRPV.....

E- Mesures décidées au niveau européen pour les spécialités à base de nomégestrol 5 mg (Lutényl 5 et 10 mg) et chlormadinone 5 mg et 10 mg.....

F- Finastéride (Propécia® et génériques) et message sur les boîtes des effets indésirables sexuels et psychiatriques (avec QR code).....

G- Prévenir le risque de décès par surdosage en méthadone en disposant de naloxone prête à l'emploi.....

II- RISQUE D'HYPOGLYCÉMIES SOUS ANTI-TNF α ?

4

III- MÉDICAMENTS POUVANT INDUIRE OU AGGRAVER UN PSORIASIS

5

IV- ETAT ACTUEL DU SUIVI DES EFFETS INDESIRABLES POTENTIELLEMENT ASSOCIES A LA VACCINATION ANTI-COVID 19

6

V- SEMAINE DE PHARMACOVIGILANCE DES HAUTS DE FRANCE

7

VI- 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- Rappel des recommandations visant à éviter de confondre Lytos® et Lithos®

Lytos® est l'un des noms de spécialité du clorodronate disodique (autre = Clastoban®). Il s'agit d'un bisphosphonate indiqué dans le traitement des hypercalcémies malignes et des ostéolyses malignes du cancer du sein (avec ou sans hypercalcémie). Quant à Lithos®, il s'agit d'un complément alimentaire à base de citrate de potassium, de magnésium et de zinc, destiné à contribuer à un métabolisme acido-basique normal en cas de perte liquidienne importante par transpiration excessive, forte diurèse ou diarrhée. Des recommandations avaient déjà été formulées en 2017 à la suite d'erreurs de dispensation s'expliquant par la prononciation identique des 2 noms de spécialité, d'une orthographe proche et d'un schéma posologique identique (2 cp/j). Un nouveau cas de confusion entre ces deux spécialités vient d'être signalé, d'où un rappel par l'ANSM des recommandations (prescription en DCI, indication sur la prescription de la notion de complément alimentaire et de la mention « à titre de conseil ». L'étiquetage de Lytos® sera modifié en 2023.

ANSM. Médicament Lytos® et complément alimentaire Lithos® : rappel des recommandations pour éviter une confusion entre les deux produits 24/10/2022.

B - Les spécialités à base de fer pour administration I.V. ne sont pas interchangeables. Risque d'erreur médicamenteuse

Ces spécialités sont à base de carboxymaltose ferrique (Ferinject®) et de complexe d'hydroxyde ferrique + saccharose (Venofer® et Fer Mylan®, Panpharma® et Sandoz®). Le caractère non interchangeable entre les 2 types de formulation est rappelé à la suite d'un nouveau cas d'erreur médicamenteuse responsable d'un choc anaphylactique de grade 3. Par ailleurs, il est rappelé que la dose maximale par semaine est de 1000 mg de fer pour Ferinject® contre seulement 300 mg pour Venofer® et ses génériques.

ANSM. Spécialités à base de fer pour injection intraveineuse (i.v) : spécialités non interchangeables et risque d'erreur médicamenteuse.

C- Ibrutinib (Imbruvica®). Risque d'effets indésirables cardiovasculaires sévères à savoir éviter et dépister

L'ibrutinib (Imbruvica®), inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton ayant des indications thérapeutiques dans le lymphome du manteau, les leucémies lymphoïdes chroniques, la macroglobulinémie de Waldenström, **augmente le risque de survenue de troubles du rythme cardiaque et d'insuffisance cardiaque pouvant être sévère et d'évolution pouvant être fatale**. Ceci a été confirmé par une analyse récente des résultats d'essais cliniques randomisés mettant en évidence un risque multiplié par 2 de morts subites d'origine cardiaque sous ibrutinib versus comparateur.

Des mesures supplémentaires visant à réduire ce risque ont été **ajoutées au RCP de l'ibrutinib** :

- Nécessité d'une évaluation clinique appropriée des antécédents de cardiopathie et de la fonction cardiaque avant instauration de ce traitement.
- Suivi étroit visant à la détection précoce de tout signe pouvant correspondre à une détérioration de la fonction cardiaque et si nécessaire ECG, échocardiographies...
- Si facteurs de risque d'événements cardiaques, bien évaluer le rapport bénéfice/risque avant mise en route du traitement et la possibilité de recours à un traitement alternatif.
- Arrêt du traitement si apparition ou aggravation d'une insuffisance cardiaque de grade 2 ou d'un trouble du rythme de grade 3. Après résolution des symptômes, reprise possible du traitement mais à des doses réduites selon un tableau en fonction du nombre d'épisodes de toxicité cardiaque, l'arrêt définitif s'imposant après un 3^{ème} épisode d'insuffisance cardiaque de grade 2, un 2^{ème} épisode de trouble du rythme de grade 3 et dès le 1^{er} épisode d'insuffisance cardiaque de grade 3 ou 4 ou de trouble du rythme de grade 4.

ANSM. Imbruvica® (ibrutinib) : nouvelles mesures de réduction des risques, incluant des recommandations de modifications de dose, en raison du risque accru d'événements cardiaques graves. Novembre 2022.

D- Risques liés aux pénuries de médicaments. Evaluation rétrospective des cas notifiés aux CRPV

Les ruptures d'approvisionnement temporaires ou durables de médicaments sont en augmentation constante. Leurs conséquences en termes de sécurité pour les patients font l'objet d'un suivi étroit par le réseau des CRPV comme évoqué dans le VigipharmAmiens de juin –août 2022 avec la présentation au congrès de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique de résultats préliminaires de ce suivi avec les données obtenues de façon prospective entre le 01/01/2000 et le 30/06/2021.

Une publication récente (1) a analysé de façon rétrospective les cas de pharmacovigilance enregistrés par le réseau des CRPV depuis 1985 pour en extraire ceux pouvant être attribués à une rupture d'approvisionnement. 462 cas ont été reconnus comme reliés à une pénurie de médicament. Le 1^{er} cas retenu date de 1995. Il est clairement observé une augmentation régulière des cas en particulier à partir de 2010, 70 % de la totalité des cas ayant été enregistrés entre 2014 et 2019. Cette majoration des cas est proportionnellement nettement plus importante que celle du nombre total de notifications. Il s'agissait dans 86,4 % d'effet indésirable lié au médicament de remplacement du médicament devenu indisponible correspondant dans plus de 40 % des cas à un principe actif différent.

Il était fait état dans 15,9 % des cas d'une aggravation de la pathologie du fait d'une moindre efficacité thérapeutique. Les effets indésirables observés après le remplacement du médicament qui n'était plus disponible étaient graves dans 46 % des cas notifiés. Sur les 462 cas retenus (correspondant à 726 effets indésirables), 21 % de ces effets étaient neurologiques, 14 % cutanés ou sous-cutanés, 13 % étaient des effets généraux et 8 % des effets gastro-intestinaux. Dans 22,1 % des cas, les médicaments concernés étaient des médicaments du système nerveux au premier rang desquels, les antiépileptiques, principalement l'acide valproïque et ses dérivés puis la phénytoïne avec, dans 1/3 des cas, inefficacité thérapeutique. Étaient ensuite concernés :

- Les anti-histaminiques (presque exclusivement remplacement de la dexchlorphéniramine i.v. par la prométhazine avec apparition de troubles neurologiques et d'effets anticholinergiques).
- Les agents antithrombotiques avec conséquences hémorragiques ou thrombotiques.

- Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine essentiellement le valsartan.
- Les sérums et immunoglobulines.
- Les antinéoplasiques (4 cas d'évolution fatale, du fait d'une aplasie).
- Les antibiotiques (essentiellement réactions cutanées).

Un bon nombre de cas pouvaient être considérés comme des erreurs humaines.

Ces conséquences négatives risquent de s'aggraver avec le temps comme le montre la présentation de l'étude prospective réalisée par les CRPV à partir de début 2020 avec un nombre croissant de cas enregistrés soit d'effet indésirable soit de perte ou de majoration d'activités liés au remplacement des médicaments en pénurie.

Bourneau-Martin D et al. Adverse drug reaction related to drug shortage : a retrospective study on the French Pharmacovigilance Database. Br J Clin Pharmacol 2022 sept : 1-9.

E- Mesures décidées au niveau européen pour les spécialités à base de nomégestrol 5 mg (Lutényl 5 et 10 mg) et chlormadinone 5 mg et 10 mg.

Une réévaluation au niveau européen du rapport bénéfice-risque des spécialités à base de nomégestrol 5 mg (Lutényl® et génériques Zoely®) et de chlormadinone 5 mg et 10 mg (génériques du Lutéran® lequel n'est plus commercialisé, Belara®) avait été demandée par la France en 2021. Sont listées un certain nombre des mesures au niveau national à savoir :

- utilisation en dernière intention si les autres traitements sont inadaptés pour la durée la plus courte possible,
- surveillance par imagerie cérébrale (IRM) pour détection de méningiome si symptômes évocateurs et systématiquement après 1 an puis 5 ans de traitement après la 1^{ère} IRM puis tous les 2 ans,
- contre indication en cas de méningiome ou d'antécédent de méningiome.

Des mesures prises en France n'ont pas été reprises au niveau européen mais sont maintenues dans notre pays :

- attestation d'information signée par la patiente et par le prescripteur pour un traitement de plus d'un an (avec mention sur l'ordonnance),
- pour les traitements de moins d'un an, remise d'un document d'information (avec mention en faisant état sur l'ordonnance),

- maintien en France de la notion d'un rapport bénéfice-risque négatif dans plusieurs indications (ménopause, irrégularités du cycle, syndrome prémenstruel, mastodynies non sévères, contraception).

ANSM. Acétate de normogestrol et de chlormadinone et méningiome: des mesures dans l'ensemble de l'Europe pour limiter le risque. 15 novembre 2022.

ANSM. Lettre d'information des laboratoires aux professionnels de santé : mesures pour réduire le risque de méningiome associé à chlormadinone et nomogestrol. Novembre 2022.

F- Finastéride (Propécia® et génériques) et message sur les boîtes des effets indésirables sexuels et psychiatriques (avec QR code)

L'ANSM demande aux firmes pharmaceutiques commercialisant le finastéride (inhibiteur de 5- α réductase) indiqué dans le traitement des stades plus évoluées de l'alopecie androgénétique chez des hommes âgés de 18 à 41 ans) d'ajouter sur les boîtes en encadré rouge un avertissement sur le risque avec ce médicament **d'effets indésirables psychiatriques et/ou sexuels** avec un QR code qui apporte des informations sur le finastéride et en particulier ses effets indésirables sexuels (troubles de l'érection ou de l'éjaculation, douleurs testiculaires, baisse de libido) et psychiques de type anxiété, dépression, idées suicidaires. La fiche d'information pour les patients a par ailleurs été mise à jour.

1- ANSM. Finastéride 1 mg (Propecia et génériques) : ajout de mentions d'alerte sur les boîtes pour renforcer l'information sur les effets indésirables 30/11/22.

2- ANSM. Information pour les patients traités par finastéride 1 mg 06/07/2022 mis à jour le 30/11/22.

G- Prévenir le risque de décès par surdosage en méthadone en disposant de naloxone prête à l'emploi

L'ANSM rappelle le risque de décès par surdosage en méthadone (indiquée dans le traitement de substitution des pharmacodépendances majeures en opioïdes) dont le nombre augmente selon le suivi de l'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances) : en 2020, 34 décès (230/66 886 usagers). Le risque est 7 fois plus élevé qu'avec la buprénorphine.

Sont rappelées les mesures qui s'imposent :

- respecter les modalités de prescription et délivrance de la Méthadone AHPH sirop ou gélule,
- s'assurer que les patients, les usagers de drogue et leur entourage connaissent les risques liés aux surdosages et de décès liés à la méthadone,
- prescrire et délivrer (même sans ordonnance) aux patients sous méthadone un kit de naloxone prête à l'emploi à utiliser en urgence en cas de surdosage en méthadone.

Les spécialités à base de naloxone sont Prénoxad® 0,91 mg injectable I.M. en seringue préremplie disponible sans prescription médicale et Nyxoid® en récipient unidose pour pulvérisation nasale seulement sur prescription.

ANSM. Méthadone : les précautions à prendre pour éviter le surdosage 14/11/2022.

II- RISQUE D'HYPOGLYCÉMIES SOUS ANTI-TNF α ?

Les anti-TNF α (étanercept : Enbrel®, adalimumab : Humira®, infliximab : Remicade®, certolizumab pergol : Cimzia® et golimumab : Simponi®) sont maintenant largement utilisés dans différentes maladies inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite axiale, le rhumatisme psoriasique, le psoriasis en plaques sévère, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique...

Plusieurs études ont rapporté une diminution de la résistance à l'insuline laquelle est fréquente

dans ces pathologies. La question d'un risque d'hypoglycémie induite par ces médicaments a été posée sans que, pour l'instant, aucune conclusion n'ait pu être formulée. Quelques cas ont été rapportés chez les patients diabétiques ou non.

Une étude de publication toute récente (1) a porté sur la base des données de pharmacovigilance des USA (FAERS) 1096 cas d'hypoglycémies associées entre 2012 et 2021 à la prise d'un anti-TNF α y étaient retrouvés. L'utilisation d'indices de dysproportionnalité a conclu pour les anti-TNF α pris

dans leur ensemble à un risque d'hypoglycémie mais ceci uniquement dans le psoriasis. Cette même étude a montré que lorsque ces médicaments sont utilisés dans leurs indications rhumatologiques, certains d'entre eux, en particulier l'adalimumab, pouvaient induire des hypoglycémies. Après ajustement sur des facteurs de potentielle confusion (dont le diabète), le signal d'un risque d'hypoglycémie ne persistait que pour l'adalimumab.

Il y a quelques jours (2), le système de pharmacovigilance des Pays Bas (Lareb) signalait la notification entre juin 2007 et mai 2022 dans ce pays de 6 cas d'hypoglycémies chez des patients traités par adalimumab (dont 4 chez des patients diabétiques). Une évolution favorable de l'hypoglycémie après arrêt du traitement a été rapportée. Le Lareb souhaitait attirer l'attention sur ce risque potentiel. Donc, vigilance sur ce risque même s'il reste à confirmer (et... déclaration en pharmacovigilance d'éventuels cas dont vous auriez connaissance).

III- MÉDICAMENTS POUVANT INDUIRE OU AGGRAVER UN PSORIASIS

Le psoriasis correspond à une atteinte cutanée érythrosquameuse et/ou pustuleuse complexe pouvant affecter la qualité de vie des patients. Le rôle potentiel des médicaments dans leur survenue a d'abord été suggéré pour le lithium avec des cas plutôt d'aggravation que de survenue *de novo* de psoriasis. Le rôle potentiel d'un anti-TNF α a également été rapporté en particulier pour la survenue *de novo* de psoriasis sous adalimumab (1). Parmi les autres médicaments pouvant être incriminés, figurent des antipaludéens de synthèse dont la chloroquine, les tétracyclines, les AINS et les interférons.

Plusieurs études récentes en particulier menées par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Reims ont évalué le rôle potentiel de différentes classes de médicaments utilisés dans le traitement de l'HTA (2, 3, 4).

Les données de la base nationale de pharmacovigilance qui rassemblent les cas notifiés en pharmacovigilance en France ont été étudiées et analysées par la technique pharmaco-épidémiologique cas-non cas sur la période 1985-2019.

En ce qui concerne les **IEC** (2), il apparaît que le psoriasis a été 2 à 3 fois plus souvent notifiée avec les IEC qu'avec les autres médicaments avec une plus forte proportion de dermatites psoriasi-

(1) Yu Zhou et al. Antitumor necrosis factor-alpha and hypoglycemia : a real-world pharmacovigilance analysis. Drug Safety 2022 ; 45 :951-9.

(2) Low blood sugar levels with adalimumab. Internet Document : 18 Oct 2022.

<https://www.lareb.nl/news/lage-bloedsuikerwaarden-bij-adalimumab>

formes survenues dans un délai inférieur à 1 an, le plus souvent entre 1 semaine et 4 mois, après l'instauration du traitement et une évolution favorable à l'arrêt dans la majorité des cas. Le mécanisme pourrait être lié à l'accumulation de bradykinine, celle-ci entraînant une augmentation de la production de médiateurs pro-inflammatoires. Les **ARA-II** (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, sartans) sont également associés à un risque plus important d'apparition de psoriasis qu'avec les autres médicaments.

Cette même équipe a retrouvé également un plus grand nombre de psoriasis avec les **antagonistes calciques** (3) en particulier avec la lacidipine, la nicardipine et la nifédipine. La survenue des cas d'apparition ou d'aggravation de psoriasis était inférieure à 2 ans dans 64 % des cas et l'évolution favorable dans 71 % des cas, après l'arrêt de l'antagoniste calcique. Des conclusions similaires sont tirées de plusieurs études de la littérature.

Plus récemment, une publication a fait état de résultats relativement similaires avec les **bêta-bloquants**(4). Le rôle de cette classe de médicaments avait jusqu'à maintenant fait l'objet de données contradictoires. 225 cas ont été retrouvés sur la période de 1985-2019 dans la base nationale de pharmacovigilance.

Étaient concernés des bêta-bloquants cardio-sélectifs comme non sélectifs ainsi que des bêta-bloquants utilisés sous forme de collyres dans le glaucome. Les indications thérapeutiques des bêta-bloquants étaient l'HTA, ainsi qu'à un degré moindre, les troubles du rythme cardiaque, les pathologies coronariennes ischémiques.

Au total, savoir évoquer le rôle potentiel d'un médicament lors de la survenue ou de l'aggravation d'un psoriasis.

1- Harrison MJ et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti tumor necrosis factor α therapy : results from the British Society for Rheumatology Biologics Register Control. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 209-215.

2- Azzouz B et al. Psoriasis after exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors : French pharmacovigilance data and review of the literature. *Drug Saf* 2019 ; 42 : 1507-13.

3- Azzouz B et al. Calcium channel blocker exposure and psoriasis risk : Pharmacovigilance investigation and literature data. *Thérapie* 2021 ; 76 : 5-11.

4- Azzouz B et al. Psoriasis risk after beta-blocker exposure : description of a pharmacovigilance signal. *Br J Clin Pharmacol* 2022 ; 88 : 3813-18.

IV- ETAT ACTUEL DU SUIVI DES EFFETS INDESIRABLES POTENTIELLEMENT ASSOCIES A LA VACCINATION ANTI-COVID 19

Les deux derniers points de situation sur la surveillance maintenant mensuelle de ces vaccins n'ont pas fait état de nouveaux signaux de pharmacovigilance (1,2).

La mobilisation s'est maintenue sur les **troubles menstruels** rapportés sous les **vaccins à ARN messenger** Comirnaty® (Pfizer) et Spikevax® (Moderna) avec la diffusion en juillet 2022 d'un guide d'aide à la déclaration de troubles sévères du cycle menstruel, lequel a permis de nouvelles notifications de pharmacovigilance. Ainsi, entre juillet et septembre 2022, 2952 cas de troubles menstruels ont été notifiés pour le vaccin Comirnaty® et 515 pour Spikevax, la moitié de ces notifications émanant des patientes elles-mêmes, dont certaines correspondant à des cas très antérieurs (à partir de printemps 2021). L'essentiel des cas correspondaient à des **modifications de durée et d'intensité des saignements avec ou sans douleurs**. Ces nouvelles données ont été portées par l'ANSM au niveau du PRAC (comité européen de pharmacovigilance). Celui-ci les a analysées le 28/10/2022 et a conclu que des règles abondantes (de volume et de durée accrue et qui interfèrent avec la qualité de vie) pouvaient être liées à ces vaccins (après la première ou la deuxième

dose ou lors d'une dose de rappel et a recommandé la **mise à jour des RCP de ces vaccins** avec ajout de cette donnée en tant qu'effet indésirable. Il est par ailleurs indiqué que ces troubles menstruels n'avaient **pas d'impact sur la reproduction et sur la fertilité** et pouvaient être considérés comme **non graves**. L'analyse effectuée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a conclu sur le fait que ces vaccins n'entraînent pas de complication pendant la grossesse pour les futures mères et leurs bébés et qu'ils sont efficaces pour réduire le risque d'hospitalisation et de décès chez les femmes enceintes.

Dans le cadre du suivi national, il n'y a pas eu de nouveau signal enregistré pour **les vaccins à ARN messenger**.

Pour les **vaccins à vecteur viral** (Vaxzévria® d'AstraZéneca et Jcovden® de Janssen), pas de nouveau signal non plus, mais ces vaccins ne sont plus recommandés dans la stratégie vaccinale. Le vaccin Janssen n'est utilisé que dans des cas très particuliers et la surveillance est maintenant celle de la pharmacovigilance classique. Vaxzévria® n'est plus disponible en France depuis fin novembre 2021.

Pour le dernier vaccin (**à protéine virale**) utilisé en France depuis le 01/03/2022, le Nuvaxovid® (34 900 injections au 24/11) pas de nouveau signal, la majorité des effets indésirables étant non graves.

1/ANSM Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la Covid - 19 - Période du 30/09/2022 au 20/10/2022. 28/10/2022

2/ANSM Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la Covid - 19 - Période du 21/10/2022 au 24/11/2022. 28/11/2022

3/ ANSM Retour d'information sur le PRAC de novembre 2022 (24-27 octobre) : Vaccins contre le Covid-19 Comirnaty (Pfizer) et Spikevax (Moderna) : les saignements menstruels abondants

V- SEMAINE DE PHARMACOVIGILANCE DES HAUTS DE FRANCE

Les CRPV d'Amiens et de Lille ont organisé cette nouvelle semaine sous la forme de vidéos, des communications sur la thématique générale des actualités en pharmacovigilance et addictovigilance. Celles-ci ont été mises en ligne du 21 au 25 novembre sur la chaîne YouTube et restent consultables pour la plupart d'entre elles sur ce site

<https://www.youtube.com/channel/UCFeN2i4-rTQpvLid4KAXMQ>

Voici les principales données présentées dans ces vidéos :

Julien MORAGNY (Amiens) a d'abord présenté les **faits marquants de pharmacovigilance** durant l'année qui vient de s'écouler, l'essentiel d'entre eux à retrouver dans les derniers numéros de VigipharmAmiens. En voici une liste non exhaustive :

- **pholcodine** et risque de sensibilisation aux curares suspecté depuis 2005 et ensuite bien confirmé, d'où le retrait en septembre du marché des sirops contenant ce principe actif,

- retrait du marché des spécialités à base d'**hydroxyéthylamidon** utilisées pour le remplissage vasculaire après des mesures (insuffisamment suivies) de restriction de leur utilisation

- communications de l'ANSM sur 3 **antiépileptiques pris au cours de la grossesse** : mise à jour des données concernant le **valproate** (ajout d'un risque de malformations oculaires et chez l'homme, de baisse de mobilité des spermatozoïdes), risques avec le **topiramate** de troubles autistiques et de déficience intellectuelle après exposition in utero, confirmation d'un risque malformatif avec la **prégabaline**

- rappel de la contre-indication de l'administration de **vaccins vivants atténués**

considérés comme un effet indésirable. ANSM le 07/11/2022.

avant 12 mois (dont BCG, rotavirus...) chez les enfants de mères traitées par l'**infiximab en cas d'exposition in utero ou par allaitement**

- risques d'erreurs médicamenteuses entre **Lytos et Lithos**, avec la nouvelle dénomination de **Klipal codéine** qui est devenu Klipal (tout court), avec le changement de seringue du **flupenthixol (Fluanxol)**, de la graduation de la seringue doseuse de **céfuroxime (Zinnat) en suspension buvable pour enfants et nourrissons** maintenant en ml et non en kg de masse corporelle,

- rappel jugé nécessaire des règles de bon usage du **méthotrexate oral** lequel, en particulier, ne doit être pris qu'une fois par semaine, des vasoconstricteurs oraux utilisés dans le rhume et la rhinite allergique, du fait que le **Balsolène** décongestionnant nasal est administré par inhalation et non par ingestion, de la méthadone pour éviter son ingestion par des enfants des doses à surtout ne pas dépasser avec la **colchicine**

- de nouvelles contre-indications pour l'**étifoxine** (Stresam® et génériques), pour le **citalopram** et l'**escitalopram** dont l'allongement de l'intervalle QT, l'existence de facteurs de risque ou de prise de médicaments susceptibles de le provoquer.

Valérie GRAS (Amiens) a fait une présentation sur le thème « **comment bien déclarer en pharmacovigilance** » (PV). La PV correspond à un dispositif visant à détecter des signaux potentiels permettant la prise de décisions concernant la sécurité d'utilisation des médicaments. Les alertes sanitaires liées à l'utilisation de médicaments constituent l'une des quatre missions principales des CRPV, ceci à côté des trois autres de leurs missions que sont l'aide au diagnostic et à la gestion d'une pathologie induite par la prise d'un médicament, les missions d'expertise et d'appui pour

l'ANSM, la formation et l'information des professionnels de santé.

L'identification de cas marquants pouvant être à l'origine de signaux de pharmacovigilance nécessite une **documentation aussi exhaustive que possible** des effets indésirables notifiés (caractéristiques cliniques du patient, totalité des médicaments consommés prescrits ou non, données permettant de déterminer le niveau d'imputabilité chronologique et sémiologique à côté des données d'imputabilité extrinsèque dont celles tirées de la littérature). **Message : signaler, c'est bien bien signaler, c'est mieux.** Donc, joindre les documents utiles pour documenter au mieux les cas notifiés (comme antécédents, comptes-rendus d'examen, de consultations, résultats d'analyses, liste exhaustive de tous les médicaments pris par le patient avec données sur les caractéristiques de leur prise...). Une notification bien documentée peut suffire pour être à l'origine d'un cas marquant. Si la documentation des cas ne peut qu'être limitée, la détection de signaux reste possible mais en nécessitant alors un nombre plus important de cas. **Les CRPV sont des lanceurs d'alerte grâce à vous. Soyez des lanceurs d'alerte avec nous.**

Sophie GAUTIER (Lille) a rappelé la **longue histoire de la pholcodine et des réactions anaphylactiques aux curares** jusqu'au retrait du marché tout récent de cet antitussif en France. **Les réactions anaphylactiques IgE-médiées aux curares sont rares** : 1 cas/ 5200 anesthésies aux curares, mais sont **souvent sévères et non prévisibles** et peuvent survenir sans exposition préalable à un curare. L'hypothèse d'un rôle de la pholcodine les favorisant a été soulevée il y a plus de 15 ans au niveau des pays nordiques avec la mise en évidence d'une survenue 10 fois plus fréquente en Norvège qu'en Suède de réactions anaphylactiques aux curares, la pholcodine n'étant pas sur le marché en Suède. A la suite du retrait du marché norvégien de la pholcodine, était enregistrée dans ce pays une baisse progressive mais très nette de l'incidence des cas d'anaphylaxie aux curares et de leur sévérité. Le mécanisme retenu pour expliquer ces données est la production d'IgE pouvant agir sur des structures communes entre ces deux types de substances (ammonium quaternaire et amine tertiaire). En France, le nombre des cas étant en augmentation nette parallèlement à la majoration des ventes de produits à base de pholcodine, l'ANSM a pris des mesures, en particulier la nécessité pour une dispensation de ceux-ci d'une prescription médicale et demandait à l'EMA une réévaluation du rapport bénéfice-risque. L'EMA concluait en 2012 à un rapport bénéfice – risque favorable de la pholcodine dans le traitement des toux sèches gênantes tout en demandant des données

complémentaires permettant de confirmer le risque de sensibilisation croisée entre pholcodine et curares.

En France, était mise en place en 2014 une étude cas-témoins (ALPHO) menée dans 27 centres et dont les résultats préliminaires ont montré un risque significativement plus important de choc anaphylactique lié à un curare en cas de prise de pholcodine dans les 12 mois précédant l'exposition à ce curare. En raison de ces résultats qui rejoignent ceux d'une étude australienne rapportée récemment, il était décidé une réévaluation du rapport bénéfice-risque de la pholcodine et, sans attendre les résultats de celle-ci, l'ANSM suspendait l'AMM des spécialités à base de pholcodine toujours disponibles.

Impact de la chirurgie bariatrique sur les traitements médicamenteux pris par voie orale

Pr Robert Caiazza et Céline Monchy, Lille

Celui-ci, qui reste mal connu, a fait l'objet d'une mise au point avec présentation d'une évaluation de la base nationale de pharmacovigilance. L'obésité définie par un IMC > 30 kg/m² est fréquente (17% de population adulte en France, 22% dans les Hauts-de-France) avec des indications pouvant être posées d'actes de chirurgie bariatrique (60 000 actes en 2018) à partir de 35 kg/m² si comorbidités associées dont diabète, HTA, syndrome d'apnée du sommeil... ou de 40 kg/m² (en l'absence de ces comorbidités). Il n'existe que très peu de données sur les conséquences de cette chirurgie sur la pharmacocinétique et le risque iatrogène des médicaments pris par voie orale utilisés pour le traitement des comorbidités associées à l'obésité. Les quelques recommandations qui existent invitent à privilégier les formes liquides par rapport aux formes solides des médicaments pris par voie orale en utilisant plutôt les formes à libération immédiate que les formes LP et d'utiliser lorsque cela est possible des voies non orales (sublinguale, intranasale, rectale, sous-cutanée, transdermique...).

70 cas notifiés dans ce cadre ont été sélectionnés car suffisamment documentés pour cette analyse de la BNPV (39 correspondant à un surdosage, 24 à une inefficacité et 7 à un déséquilibre de l'effet thérapeutique). Les **anticoagulants oraux** constituaient la classe la plus fréquemment en cause (cas de surdosage, déséquilibres de l'INR avec les AVK, inefficacité mais aussi, cas de surdosage pour des anticoagulants oraux directs). Venaient ensuite les **antiagrégants plaquettaires** responsables de complications hémorragiques. Suivaient les **antiépileptiques** avec des cas d'inefficacité pour la lamotrigine et le valpromide (promédicament qui pour être actif doit être biotransformés

au niveau de la muqueuse intestinale) et de surdosages pour l'oxcarbamazépine.

Il apparaît important de **renforcer le suivi des concentrations** de ces médicaments avant et après chirurgie bariatrique. Ces cas constituent des signaux potentiels et justifient une **vigilance étroite des traitements à marge thérapeutique étroite après chirurgie bariatrique**. Au total, de nombreuses classes thérapeutiques impliquées et peu de recommandations sur leur bon usage chez le patient qui bénéficie d'un acte de chirurgie bariatrique.

Complications bucco-dentaires des médicaments psychotropes

Mohamad Houssam AL BALKHI (Amiens) a fait cette présentation en rappelant tout d'abord l'importance d'un bon état bucco-dentaire et le fait que de nombreux facteurs pouvaient le dégrader dont la pathologie justifiant la prescription de médicaments psychotropes... **Un mauvais état bucco-dentaire peut favoriser les caries, les gingivites et les mycoses et altérer la santé et la qualité de vie du patient.**

Les psychotropes peuvent modifier le débit de sécrétion salivaire en le réduisant de 1 à 30 fois (**hyposialie**) ou à l'opposé en le majorant (ex avec la clozapine). La réduction de la sécrétion salivaire est généralement mal ressentie par les patients. Elle peut altérer la phonation, la mastication, la déglutition et elle favorise les caries dentaires, les parodontopathies et les infections buccales. La sécheresse buccale (**xérostomie**) correspond à une sensation subjective associée ou non à l'hyposialie. Les **mécanismes en cause** peuvent être une action **anticholinergique** à laquelle peut s'associer un effet **sympathomimétique** (responsable d'une majoration de la viscosité salivaire), un effet sur les noyaux gris centraux voire un mécanisme immunologique. Les psychotropes en cause sont plus particulièrement les neuroleptiques ayant des effets anticholinergiques mais aussi les antidépresseurs imipraminiques ainsi que les IRS, les amphétaminiques...

Parmi les risques associés à la xérostomie, figurent, outre les caries, les gingivites et l'altération de la qualité de vie du patient, celui d'obésité liée à la **consommation de sucreries** pour stimuler la sécrétion salivaire et celui d'infections buccales (favorisées par un pH salivaire devenu plus acide et une diminution des immunoglobulines et des lysozymes) en particulier de mycoses. On peut ajouter le risque d'altération du goût (**dysgueusie** associée ou non à la xérostomie). Le **lithium** peut

par ailleurs entraîner l'apparition d'un goût métallique.

La prise en charge des troubles bucco-dentaires pouvant être liés à la prise de psychotropes repose, outre la recherche de la posologie et la durée de traitement minimales efficaces, sur des petits moyens sialagogues (hydratation fractionnée, mastication de carottes ou de céleri, de chewing-gum fluoré sans sucre). Il importe de réduire la consommation de sucre pour éviter la prolifération de la flore cariogène et celle des levures. Par ailleurs, il peut être recommandé de faire des bains de bouche alcalins (avec solution bicarbonatée voire eau de Vichy). En cas de mycoses avérées, des cures d'antifongiques devront être réalisées. Il faut enfin insister auprès des patients sur la qualité de l'hygiène bucco-dentaire et sur le suivi par le dentiste.

Risque d'atteinte hépatique sous traitement par le carbimazole

Solène LAVILLE (Amiens) a présenté les données disponibles depuis 1995 dans la base nationale de pharmacovigilance permettant d'évaluer les caractéristiques de ce risque. Le carbimazole est indiqué dans le traitement de 1^{ière} intention de la maladie de Basedow. Il est le plus souvent bien toléré avec cependant quelques effets indésirables pouvant être graves comme celui d'atteintes hépatiques. **195 cas** ont été retenus pour cette analyse (patients d'âge moyen 61 ans, 68% de femmes). Les notifications portaient sur 70 cas de **cytolyse isolées**, 68 d'**atteintes à la fois cytolytiques et cholestatiques**, 24 **cholestases isolées**, **4 cas de troubles hépatiques associés à une agranulocytose et 2 cas d'hépatites fulminantes**. Dans 14 cas, l'atteinte hépatique était survenue à l'occasion d'une augmentation de la dose de carbimazole. Dans 67% des cas, on retrouvait la notion d'une résolution sans séquelles des troubles hépatiques. Le délai de survenue était en moyenne de 31 jours (entre 1 semaine et 3 mois dans ¾ des cas). Dans 5 cas, il était fait état d'une réapparition de l'atteinte hépatique après réintroduction du traitement.

Plusieurs mécanismes ont été proposés : immunologiques ou par toxicité directe de métabolites (cette molécule s'éliminant par métabolisme dépendant du cytochrome P450). Il pourrait être proposé un suivi (ne figurant pas dans le RCP) des patients vis-à-vis de ce risque par un bilan hépatique avant traitement puis, après 1, puis, 2 mois de traitement, puis, à l'occasion d'une augmentation de dose, suivi à renforcer en cas de facteurs de risque comme l'éthylisme et prudence en cas de

prise de médicaments connus pour être hépatotoxiques ou inducteurs enzymatiques.

Exposition des nourrissons aux bêtabloquants lors de l'allaitement

Romane FREPPEL (Lille) a présenté des données recueillies chez des patientes qui, depuis 2017, ont fait l'objet d'un recours à des réunions pluridisciplinaires (RCP) cœur-grossesse pendant leur grossesse en raison d'un souhait d'allaitement de leur enfant alors qu'elles étaient sous traitement bêtabloquant. Les recommandations sont dans cette situation de **privilégier**, car associés à un risque faible de passage dans le lait maternel, le **propranolol**, le **labétalol** ou le **métoprolol**. Par contre, il est recommandé **d'éviter du fait d'un risque plus important d'accumulation et de passage dans le lait**, l'**aténolol**, le **bisoprolol**, le **nadolol** et le **sotalol**. Les propositions formulées par le RCP varient en fonction du bêtabloquant utilisé, de son indication thérapeutique... 53 patientes (dont 27 ont allaité sous bêtabloquant) ont répondu à un questionnaire sur leur attitude après les recommandations formulées par le RCP. Il en ressort que les recommandations sont imparfaitement suivies (dont poursuite du bêtabloquant dont le remplacement avait été recommandé). Les effets indésirables enregistrés étaient la mauvaise qualité de la succion par le nourrisson (2 fois, avec labétalol et sotalol), 3 cas d'hypoglycémies et 1 de bradycardie avec le propranolol.

Influence du sexe du patient sur les effets indésirables symptomatiques graves notifiés en oncologie

La recherche d'une différence selon le sexe de taux d'effets indésirables symptomatiques graves dans le domaine de l'oncologie a fait l'objet d'une présentation par **Romain BARUS** (Lille). D'une manière générale, de nombreuses données sont en faveur d'un tel risque et pourraient s'expliquer par une élimination pouvant être moins rapide chez les femmes. Ce point est discuté d'autant qu'il apparaît que dans les essais cliniques, en particulier dans le domaine de l'oncologie, les femmes sont généralement moins représentées que les hommes. Une étude récente portant sur 23 000 patients inclus dans 202 essais cliniques en oncologie est en faveur d'un risque de + de 30% d'effets indésirables chez les femmes.

L'objectif de l'étude réalisée par le CRPV de Lille était de rechercher à partir des données de la base OMS de pharmacovigilance (Vigilyse) une éventuelle différence selon le sexe sur le nombre de cas déclarés jusqu'en mars 2022 dans le domaine de la chimiothérapie, de l'immunothérapie et des thérapies ciblées dans le domaine de l'oncologie.

Un excès de risque d'effets graves par rapport aux non graves est retrouvé chez les femmes mais avec moins de cas déclarés chez les femmes.

Effets indésirables de la ceftriaxone administrée par voie sous-cutanée

Pauline-Eva PECQUET (Amiens) a fait une présentation sur le thème de l'administration sous-cutanée de cette céphalosporine de 3^{ème} génération, antibiotique largement utilisé ayant une AMM depuis 1984 et disponible en médecine ambulatoire depuis 1988. Une bioéquivalence entre la voie intraveineuse et la voie sous-cutanée a été démontrée et cette voie est largement utilisée en particulier chez les patients âgés. Des réactions cutanées (érythème, rash, douleurs, œdèmes et... de rares cas de nécroses cutanées) ont été rapportées au niveau du site d'injection par cette voie et ont amené à des réévaluations du rapport bénéfice-risque de ce mode d'injection de la ceftriaxone amenant l'EMA à proposer la restriction de l'utilisation de la ceftriaxone aux voies I.V. et I.M. Cet antibiotique peut en fait toujours être utilisé par voies SC.

L'analyse des données des cas notifiés avec la ceftriaxone, hormis ceux correspondant à des effets indésirables au site d'injection apparaissent non dépendantes de la voie d'administration.

Les cas de nécrose cutanée imputés à l'administration sous-cutanée de ceftriaxone ont été notifiés chez des patients de tout âge (23 à 99 ans), survenus dans un délai variant entre dès la mise en route du traitement à 7 jours après son arrêt (le plus souvent dans les 7 premiers jours). Dans 17% des cas, il est fait état de la nécessité du recours à un geste chirurgical. Il s'agissait d'un phénomène d'emblée de nécrose cutanée dans 67% des cas, les autres cas étant survenus sur une lésion cutanée préalable. Dans plusieurs cas, il est, sur un autre site, fait état d'une réintroduction du même traitement sans récurrence de nécrose. Les limites de ce bilan sont, outre la sous-notification vraisemblable, l'absence de documentation dans les cas déclarés, du type d'aiguille utilisée, de la vitesse d'administration...Le mécanisme de ces nécroses est vraisemblablement multifactoriel et justifie la poursuite de son suivi avec évaluation des pratiques avec l'ensemble des professionnels de santé impliqués.

Cécité induite par l'ondansétron

Guillaume WABON (Lille) a présenté une étude portant sur les cas de cécité enregistrés dans la base de PV de l'OMS (Vigilyse). Jusqu'à octobre 2021, 136 cas de cécité ont été enregistrés avec imputation de médicaments antiémétiques dont

44 (32%) concernaient l'ondansétron. Dans 2/3 des cas, l'ondansétron était administré par **voie iv**, mais, dans un nombre non négligeable de cas, il s'agissait de la **voie orale**. Le **délai de survenue** était **très court** (0 à 1j) et, dans 72% des cas, une régression complète ou partielle était signalée au moment de la notification aux structures de pharmacovigilance, mais, il était également fait état de cas de persistance de la cécité. La survenue dans le cadre d'une chimiothérapie cytotoxique n'était pas majoritaire. L'étude de disproportionnalité concluait à un risque 4 fois plus élevé qu'avec les autres médicaments antiémétiques. Ces résultats sont en faveur d'un risque réel d'atteintes visuelles sous ondansétron pour lesquelles on ne retrouve dans la littérature que quelques cas isolés. Le mécanisme pourrait en être l'effet d'interaction avec le rôle des récepteurs 5HT3 de la sérotonine (dont les sétrons sont des antagonistes), récepteurs présents au niveau de la rétine et de la choroïde. Effet indésirable à connaître et à mieux documenter (et à notifier).

Charifa NAZOIRI (Amiens) a présenté un travail sur les **effets de l'exposition aux statines sur la survenue d'événements cardiovasculaires chez des patients transplantés rénaux**. Chez ceux-ci, l'incidence de tels événements est importante et ces patients sont traités selon les recommandations générales vis-à-vis de ce type de risque. L'étude qui a été menée est une étude de cohorte rétrospective chez 613 patients transplantés rénaux (de 2006 à 2019 avec un suivi jusqu'en fin 2021) avec, pour critère de jugement, la survenue d'un premier événement cardiovasculaire. Celui-ci est survenu dans 88 cas ce qui correspond à 24,8/100000 patients/années. Des effets indésirables imputables aux statines ont été retrouvés chez 19,4% de ces patients (**essentiellement myalgies**, de rares cas de rhabdomyolyse, 1 cas de cytolyse et 1 autre de cholestase). Il n'a pas été objectivé d'effet protecteur des statines sur le risque cardiovasculaire, mais seulement une tendance non significative. Il convient cependant de prendre en compte le caractère rétrospectif de l'étude et un manque de puissance de celle-ci. Nécessité donc d'études prospectives sur cette population et de nouvelles études pharmaco-épidémiologiques.

Alban NOWAK a présenté une étude réalisée avec **Benjamin BATTEUX** (Amiens) sur cette même cohorte pour définir quels sont les **médicaments associés à la survenue de fractures de fragilité osseuse après transplantation rénale**. Ce risque est important (estimé entre 8,1 et 14,1/100000 patients / années) et peut s'expliquer par de nombreux facteurs comme

l'ostéodystrophie rénale et la corticothérapie. Pour cette étude, étaient évalués les traitements autres que corticoïdes pouvant être associés au risque de fractures de fragilité osseuse dans la population générale dont les diurétiques de l'anse, les héparines, les AVK (et non les AOD), les opioïdes, certains traitements à visée hormonale, les insulines, les IPP... Sur 613 patients évalués, 63 ont présenté au moins une fracture (63,1% d'hommes, d'âge moyen 49 ans) pendant un suivi médian de 4,6 ans. Les médicaments reconnus statistiquement associés au risque fracturaire étaient les **diurétiques de l'anse**, les **opioïdes** et les **AVK** (seules les 2 premières classes thérapeutiques restaient significativement impliquées après ajustement). Les **facteurs de risque** étaient entre autres **l'âge**, le **sex féminin**, l'existence d'une **dysthyroïdie**, des **antécédents de fractures**. En ce qui concerne le mécanisme du risque de fracture, on peut retenir pour les diurétiques, l'augmentation de l'excrétion urinaire de calcium engendrant une stimulation de la PTH, et pour les opioïdes, le risque de chute par baisse de vigilance et des effets hormonaux. Il importe donc de connaître ce risque et, lorsque la prise de ces médicaments s'impose, de prendre des mesures appropriées de prévention des chutes.

Amayelle REY (Amiens) a présenté une étude sur **les facteurs de risque et caractéristiques des insuffisances rénales aiguës médicamenteuses acquises à l'hôpital ou en milieu communautaire**. Les insuffisances rénales aiguës (IRA) correspondent à des altérations rapides et le plus souvent réversibles de la fonction rénale. Les médicaments représentent la principale cause d'IRA. Ainsi, les IRA médicamenteuses représentent 55 à 75% des IRA admises en unité de soins intensifs et 58% des IRA survenues en communauté.

L'étude présentée qui a fait l'objet d'une publication récente porte sur une cohorte évaluée de façon rétrospective, les patients hospitalisés présentant une IRA, cause d'hospitalisation ou de survenue en cours d'hospitalisation. Sur 1557 IRA enregistrées pendant cette période, 445 étaient de cause médicamenteuse (28,6%), 265 (59,6%) étant survenues en cours d'hospitalisation et 180 (40,4%) ayant justifié l'hospitalisation (IRA dites communautaires). Globalement, les classes de médicaments les plus fréquemment imputables (en moyenne 2,3/patient) étaient par ordre les **diurétiques**, les **inhibiteurs du système rénine-angiotensine** puis les **antibiotiques**; les 3 médicaments les plus fréquemment en cause étant le furosémide, la spironolactone et le ramipril. Ces IRA étaient plus fréquentes chez les femmes que

chez les hommes, chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et ayant déjà présenté un effet indésirable médicamenteux. La comparaison entre IRA survenues à l'hôpital et IRA communautaires montre une plus grande fréquence d'imputabilité des premières aux antibiotiques, aux diurétiques et aux produits de contraste utilisés en radiologie, alors que pour les IRA communautaires, il s'agit d'antinéoplasiques, d'hypocholestérolémiants, d'antidiabétiques et d'immunosuppresseurs (rôle possible des comorbidités). L'insuffisance rénale chronique est un facteur de risque pour les deux groupes. Enfin, le sexe féminin ne ressort comme étant un facteur de risque que pour les IRA dites communautaires.

Rey A, Gras-Chapel V, Choukroun G, Masmoudi K, Liabeuf S; Risk factors and characteristics of community- and hospital acquired drug-induced acute kidney injuries *Fund Clin Pharmacol* 2022, 36(4): 750-761. doi: 10.1111/fcp.12758

Un certain nombre de présentations concernaient la thématique de la pharmacodépendance

Camille. ANDRE (laboratoire de pharmacologie et de toxicologie du CHU d'Amiens) a présenté une étude réalisée sur le thème **cannabis et infarctus du myocarde**, justifiée par l'augmentation régulière du nombre de cas cliniques d'infarctus du myocarde rapportés chez des consommateurs de cannabis dont le nombre augmente régulièrement (11% de la population dans les Hauts de France). La majoration du risque d'infarctus associé à la consommation de cannabis peut s'expliquer par une stimulation du système sympathique et l'augmentation des taux de carboxyhémoglobine avec vasoconstriction, effet pro-coagulant responsable de la formation de thrombus vasculaire.

L'étude a inclus 105 patients de moins de 65 ans hospitalisés entre janvier 2020 et mars 2022 pour infarctus du myocarde dans l'Unité de Soins Intensifs Cardiologiques du CHU d'Amiens. Ces patients ont bénéficié d'un criblage toxicologique incluant les 4 familles de stupéfiants et de dosages par HPLC-MS/MS notamment du tétrahydrocannabinol (THC), molécule active du cannabis et de ses métabolites. Vingt-neuf patients (27,5%) se sont avérés être sous l'influence du THC au moment de l'épisode. Les dosages sanguins objectivaient des concentrations significativement plus élevées de THC en phase aigüe de l'épisode. Ils étaient plus jeunes que les patients n'ayant pas consommé de cannabinoïdes. 82% d'entre eux étaient des hommes, la moitié d'entre eux avaient déclaré consommer au moins un joint/jour. Il a été retrouvé la notion d'un délai relativement court

entre la consommation du cannabis et la survenue de la douleur thoracique.

Océane GUIROD (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Lille) a présenté une **enquête sur la soumission chimique** visant à confirmer l'**augmentation récente des cas de soumission et de vulnérabilité chimique**. Ces cas ont été évalués par analyse en chromatographie liquide avec spectrométrie de masse pour rechercher cannabinoïdes, opioïdes, cocaïne, amphétamines, GHB, médicaments psycho-actifs. Cette enquête confirme effectivement l'augmentation nette des cas identifiés dans ce centre (par rapport aux trois années précédentes) avec **augmentation des agressions par piqûre** surtout en boîtes de nuit ou lors de soirées. Ces soumissions concernent très majoritairement des femmes (51 contre 13 hommes) avec des agresseurs souvent non identifiés ou lorsqu'ils le sont, ne sont pas connus de la victime.

Anne-Sophie LEMAIRE-HURTEL (Amiens) a ensuite présenté un **état des lieux amiénois des cas de soumission chimique et de vulnérabilité chimique des 9 premiers mois de l'année 2022**.

Leur prise en charge est protocolisée et fait intervenir le service des urgences hospitalières, gynécologiques, pédiatriques, le service de médecine légale et le laboratoire de pharmacologie et de toxicologie du CHU d'Amiens. Le laboratoire réalise à partir d'échantillons de sang et d'urines des victimes une recherche toxicologique large incluant les dosages de l'éthanol, des stupéfiants, des médicaments susceptibles d'altérer la vigilance (benzodiazépines, antihistaminiques, GHB...) et autres médicaments.

Au cours des 3 premiers trimestres 2022, 76 victimes ont été prises en charge, ce qui correspond au double des cas déclarés annuels des années précédentes. Les victimes étaient majoritairement des femmes (91%) jeunes (67% ont entre 15 et 25 ans). Concernant les agressions, l'infraction la plus souvent identifiée est à caractère sexuel avec agression ou suspicion d'agression sexuelle car on la retrouve dans 52,6% des situations. A noter une « nouveauté 2022 », 11,8% des victimes rapportent une piqûre ou une suspicion de piqûre (9 cas, dont 3 cas objectivés cliniquement),

Concernant les agresseurs, ils ont été identifiés dans un peu moins de la moitié des cas : il s'agit d'hommes qui agissent principalement seuls, et sont dans les $\frac{3}{4}$ des cas connus de la victime : famille, ami, connaissance...

Concernant les analyses biologiques, 84% des victimes ont pu bénéficier d'analyses complètes réalisées à la fois sur le sang et aussi sur les urines,

ce qui permet d'augmenter la fenêtre de détection. Le délai moyen entre les faits présumés et les prélèvements est en moyenne de 9,5h et dans 37% des cas, les prélèvements sont effectués dans les 12h, délai pendant lequel nous pouvons encore retrouver les molécules à ½ vies courtes comme le GHB. Dans 34% des cas, l'analyse ne met en évidence aucune substance, conséquence soit de la prise d'aucune substance ou d'une élimination complète des produits consommés ou administrés du fait d'un délai de PEC encore trop long ; en effet, plus on s'éloigne des faits, plus les produits sont éliminés. Dans près de la moitié des cas, de l'alcool est retrouvé dans le sang et ou les urines de victimes : seul ou associé à des substances. Ces cas s'apparentent davantage à des situations de vulnérabilité chimique. Parmi les substances hors éthanol identifiées, on retrouve les benzodiazépines et apparentés (oxazépam, bromazépam, nordiazépam), des antihistaminiques H1 (dont 2 cas avec alimémazine) des stupéfiants dont 11 cas avec le cannabis, ainsi que la cocaïne, des amphé-

tamines, la buprénorphine et ce qui est nouveau, la kétamine.

VI- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ATEZOLIZUMAB (Tecentriq®)

Anémie hémolytique

Chez un patient âgé de 73 ans sous atézolizumab depuis 2 ans dans le cadre d'un traitement de seconde ligne d'un adénocarcinome pulmonaire. Ce traitement était bien toléré hormis une hypothyroïdie justifiant d'un traitement par lévothyroxine. Mise en évidence d'une anémie avec un taux d'hémoglobine à 5,8 g/L avec augmentation des reticulocytes, sphérocytose, test de Coombs direct positif. Evolution favorable de l'anémie hémolytique après arrêt de l'atézolizumab.

Chambers BS et al. Atezolizumab-autoimmune hemolytic anaemia caused by drug-independent antibodies. European Journal of Cancer. 162:158 – 160.

CLOXACILLINE (Orbéline®, ...)

Syndrome de disparition des voies biliaires (ductopénie)

Cas rapporté chez une patiente âgée de 66 ans qui a présenté ce syndrome (appelé en anglais « vanishing bile duct syndrome »). Patient sans antécédent de pathologie hépato-biliaire, traitée depuis 4 semaines par cloxacilline pour une infection staphylococcique. Survenue de fatigue marquée et d'ictère. Biologiquement, cholestase avec hyperéosinophilie. Absence

d'hémolyse, sérologies virales négatives. A la biopsie hépatique cholestase centrolobulaire sévère avec ductopénie. Mise sous corticoïdes, acide ursodésoxycholique mais persistance de taux élevés de phosphatases alcalines et de bilirubine. Transplantation hépatique envisagée mais décès quelques mois plus tard du

fait de l'insuffisance hépatique. 4 autres cas dans la littérature d'atteinte hépatique avec ce médicament mais sans ductopénie documentée dont 2 avec insuffisance hépatique : ces 2 cas étant d'évolution favorable à l'arrêt du traitement par cloxacilline. *Faragalla K et al. Cloxacillin-induced acute vanishing bile duct syndrome: A case study and literature review. Brit J Clinical Pharma. oct 2022;88(10):4633 -4638. DOI:10.1111/bcp.15445*

CLOZAPINE (Leponex®, ...)

Syndrome de la tour de Pise

Patient âgé de 62 ans ayant présenté ce syndrome (appelé aussi pleurothotonus, dystonie acquise permanente du tronc) qui peut être observé sous traitement antipsychotique ou sous acide valproïque. Le patient revenait ce médicament

depuis 3 ans lorsque ce syndrome est survenu avec flexion involontaire du corps et de la tête vers la gauche. A l'examen, il est également retrouvé des dyskinésies oro-bucco-linguales. Evolution favorable après réduction de la posologie de clozapine (initialement à 175 mg/j, passée à 125 puis 75 mg/j).
Shen J-Y et al. Clozapine-Induced Reversible Pisa Syndrome in a Patient With Delusional Parasitosis. American Journal of Therapeutics. sept 2022;29(5):e595-e596.
DOI:10.1097/MJT.0000000000001363

DULOXETINE (Cymbalta®,...)
Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

Deux observations d'une patiente de 83 ans et d'un patient de 71 ans traités par cet antidépresseur. Dans les 2 cas, un contrôle biologique réalisé de manière systématique mettait en évidence une natrémie à 110 et à 108 mmol/L respectivement après 35 et 40 jours de traitement. Dans les 2 cas, hyperosmolarité urinaire. Evolution favorable après l'arrêt du traitement.
Sato A et al. Asymptomatic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) following duloxetine treatment for pain with depression. Two case reports. Neuropsychopharmacology Reports. janv 2022;

NIVOLUMAB (Opdivo®)
Cholangite

Chez une patiente âgée de 75 ans traitée par nivolumab pour un cancer du poumon non à petites cellules. Bilan hépatique tout à fait normal avant le début de cette immuno-

rapie. Après 2 cures de nivolumab, mise en évidence d'une cholestase. Bilan éliminant une étiologie virale ou une obstruction des voies biliaires. Il est alors décidé l'arrêt transitoire du traitement par nivolumab avec instauration d'une corticothérapie. Evolution favorable mais réapparition d'un ictère correspondant à un rebond de cholestase à l'arrêt du traitement par corticoïdes, imposant l'arrêt définitif du nivolumab. La biopsie avait mis en évidence un infiltrat inflammatoire avec atteintes des voies biliaires intrahépatiques. Le premier cas de cholangite sous immunothérapie (en l'occurrence ipilimumab + nivolumab chez une patiente traitée pour mélanome métastatique muté BRAF) a été rapporté à Lille en 2016 (Flalek et al. Ann Dermatologie Venereologie).

Kynaston A et al. A case of steroid responsive nivolumab induced cholangitis. Pathology. oct 2022;54(6):820-823.
DOI:10.1016/j.pathol.2021.11.009