

# 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/vigi-pharmamiens/items>

<b>I- INVITATION À LA SEMAINE DE PHARMACOVIGILANCE DES HAUTS DE FRANCE</b>	<b>2</b>
<b>II – MESSAGE URGENT DE L'ANSM : NE PAS UTILISER LES VASOCONSTRICTEURS ORAUX POUR TRAITER LES SYMPTÔMES DU RHUME</b>	<b>3</b>
<b>III - INFORMATIONS DE L'ANSM, DES AUTRES AGENCES DU MÉDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b>	<b>3</b>
<i>A- Topiramate (Epitomax®) et grossesse. Risque de troubles neuro-comportementaux de l'enfant exposé in utero.</i>	3
<i>B- Anti-oestrogènes inhibiteurs de l'aromatase. Risque d'atteintes tendineuses</i>	3
<i>C - Photosensibilité associée à l'administration de méthotrexate.</i>	4
<i>D- Rappel par l'ANSM du bon usage et des risques d'effets indésirables graves avec la miansérine.</i>	4
<i>E - Poursuite (et majoration) de l'usage détourné du sémaglutide (Ozempic®)</i>	4
<i>F – Possibilité de réaction pseudo-allergique en cas de perfusion trop rapide de vancomycine.</i>	4
<i>G – Esters éthyliques d'acides oméga 3 (Omacor®,...) et risque de fibrillation auriculaire.</i>	5
<i>H- Réactions d'hypersensibilité au paracétamol.</i>	5
<i>I – Rappel par la DGS et l'ANSM du caractère obligatoire d'un dépistage d'un déficit en DPD avant toute initiation de traitement par 5-fluorouracile ou capécitabine.</i>	5
<i>J – Rappel par l'ANSM des règles de bon usage de la kétamine. Complications hépatobiliaires et uronéphrologiques de son utilisation prolongée.</i>	6
<i>K – Message d'alerte et recommandations posologiques concernant la colchicine.</i>	6
<i>L – De nouvelles mesures pour réduire l'exposition in utero à la carbamazépine.</i>	7
<i>M – Anémies aplasiques et inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité.</i>	7
<i>N – Risque de dépression et d'idées suicidaires sous fluoroquinolones. Rappel de la MHRA.</i>	7
<i>O – La constipation sous antipsychotiques en particulier sous clozapine (Léponex®,...), un effet indésirable à ne pas banaliser.</i>	7
<b>IV – RISQUE ACCRU D'ACCIDENTS CARDIOVASCULAIRES DANS LES SUITES D'UNE MAJORATION DE LA CHARGE ANTICHOLINERGIQUE CHEZ LES PERSONNES AGÉES.</b>	<b>8</b>
<b>V – RISQUE MAJORÉ D'ÉVÉNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX EN CAS DE PRISE D'AINS ASSOCIÉE A UNE CONTRACEPTION HORMONALE (VARIABLE SELON LE TYPE DE CELLE-CI)</b>	<b>8</b>
<b>VI – RISQUE DE SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ ET VACCINATION ANTI-COVID 19. DONNÉES RASSURANTES POUR LES VACCINS À ARN MESSAGER.</b>	<b>9</b>
<b>VII – TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX ET PRISE D'AGONISTES GLP-1</b>	<b>10</b>
<b>VIII - REFLETS DE LA LITTÉRATURE</b>	<b>11</b>

**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- INVITATION À LA SEMAINE DE PHARMACOVIGILANCE DES HAUTS DE FRANCE

**Devant le succès de notre semaine de pharmacovigilance « dématérialisée » des années précédentes, nous vous proposons de nouveau cette année, en collaboration avec nos collègues du CRPV et du CEIP de Lille, de remplacer notre journée habituellement en présentiel par de courtes vidéos mises en ligne du 13 au 17 novembre 2023 sur notre chaine du Youtube CRPVs Hauts-de-France.**

Chaque jour, nos abonnés recevront par courriel, un lien vers les nouvelles communications dont la thématique générale concernera « les actualités en pharmacovigilance et en addictovigilance ».

Ces nouvelles vidéos, comme celles des années précédentes, resteront consultables sur cette chaine dédiée :

**<https://www.youtube.com/channel/UCEn2i4-rTQpvLid4KAXMQ>**

Nous espérons que vous serez encore nombreux à nous suivre cette année, ci-dessous le programme :

### **Lundi 13 novembre 2023 – Généralités en pharmacovigilance**

- Bilan de l'année 2023 en pharmacovigilance, par le CRPV d'Amiens
- Neurotoxicité des antibiotiques, par le CRPV d'Amiens
- Point sur la vaccination contre le papillomavirus, par le CRPV de Lille

### **Mardi 14 novembre 2023– Mésusage**

- Bon usage de l'allopurinol, par le CRPV d'Amiens
- Stylos d'adrénaline : attention aux accidents, par le CRPV de Lille
- Analyse des cas de surdosage au méthotrexate haut dosage, par le CRPV d'Amiens

### **Mercredi 15 novembre 2023 – Addictovigilance**

- Addictovigilance : les outils en officine, par le CRPV de Lille
- Addictovigilance/ actualités sur le protoxyde d'azote, par le CRPV de Lille
- Effets dépressogènes des médicaments et risque suicidaire : analyse des cas notifiés au CRPV d'Amiens, par le CRPV d'Amiens

### **Jeudi 16 novembre 2023 – Divers**

- Céphalées auto-induites par abus médicamenteux : étude de pharmacovigilance en France par le CRPV d'Amiens
- Etude sur la résistance aux AVK, par le CRPV de Lille
- Inhibiteurs de Check point chez les plus de 80 ans, par le CRPV de Lille

### **Vendredi 17 novembre 2023 – Cas cliniques**

- Cas cliniques (mésusage/ erreur/ aléa thérapeutique), par le CRPV de Lille
- Quand les médicaments s'attaquent aux dents, par le CRPV d'Amiens
- Dermatologie : à propos des tests allergologiques, par le CRPV de Lille

## II - MESSAGE URGENT DE L'ANSM : NE PAS UTILISER LES VASOCONSTRICTEURS ORAUX POUR TRAITER LES SYMPTÔMES DU RHUME

L'ANSM a diffusé un nouveau message sur le risque d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux avec les vasoconstricteurs oraux contenant de la pseudo-éphédrine (comme Actifed rhume®, Dolirhume, Humex Rhume®, Nurofen Rhume®, Rhinadvil rhume®...) utilisés pour soulager les symptômes du rhume, symptômes qui disparaissent spontanément en quelques jours. Des risques d'encéphalopathie réversible postérieure (PRES) et de syndrome de vasoconstriction cérébrale diffuse (RCVS) ont été également rapportés.

Une réévaluation est en cours à ce sujet depuis février au niveau européen. Dans l'attente des décisions qui en résulteront, l'ANSM en association avec le Collège de Médecine Générale, le Conseil National professionnel d'ORL, les syndicats de pharmaciens d'officine et la Fédération des syndicats pharmaceutiques, a communiqué sur ce sujet par ailleurs largement repris par la presse nationale.

ANSM. En cas de rhume, évitez les médicaments vasoconstricteurs. Octobre 2023.

## III - INFORMATIONS DE L'ANSM, DES AUTRES AGENCES DU MÉDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

### A- Topiramate (Epitomax®) et grossesse. Risque de troubles neuro-comportementaux de l'enfant exposé *in utero*.

A la demande de l'ANSM, le PRAC (Comité de Pharmacovigilance de l'EMA, agence européenne des médicaments) a évalué le risque de troubles neuro-développementaux du topiramate (Epitomax® et génériques), médicament ayant une indication thérapeutique dans l'épilepsie et en prévention des migraines rebelles aux autres traitements (1). Cette demande était liée à la publication (2) d'une vaste étude menée sur une base de données sur le devenir d'enfants exposés *in utero* à différents médicaments antiépileptiques et suivis jusqu'à l'âge de 8 ans. Il était retrouvé un risque multiplié par 2,4 pour le valproate de sodium et de 2,8 pour le topiramate de voir se développer des troubles neuro-comportementaux. En octobre 2022, des mesures étaient prises par l'ANSM concernant les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes : prescription annuelle par un neurologue ou un pédiatre, signature une fois tous les ans d'un accord de soins confirmant que la patiente a été bien informée des risques du traitement pour son enfant à naître en cas de grossesse. Ces documents étant à présenter lors de la dispensation en pharmacie (voir VigipharmAmiens de sept-oct 2022).

En plus de ces mesures, le PRAC recommande également des mesures additionnelles de réduction du risque, comme la mise à disposition d'une carte patiente pour informer toute jeune fille ou femme en âge d'avoir des enfants des risques liés à la prise de topiramate pendant la grossesse.

- (1) ANSM. Topiramate (Epitomax et génériques) et troubles neurodéveloppementaux : mise en place de mesures en Europe pour limiter l'utilisation pendant la grossesse. 11/09/2023.
- (2) Bjork MH et al. Association between prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disability. JAMA Neurol 2022 ; 79 (7) : 672-81. doi :10.1001/jamaneurol.2022.1269

### B- Anti-oestrogènes inhibiteurs de l'aromatase. Risque d'atteintes tendineuses

Santé Canada rappelle le risque, sous ces médicaments ayant des indications dans le traitement du cancer du sein, de survenue (peu fréquente) de tendinite, ténosynovite et de rares cas de rupture du tendon. Les médicaments concernés sont l'anastrozole (Arimidex® et génériques) et le létrozole (Fémara® et génériques).

Cet effet indésirable est ajouté au RCP au Canada mais figurait déjà dans notre RCP française. Ces effets tendineux sont le plus souvent réversibles mais peuvent être à l'origine de séquelles invalidantes.

Infovigilance Santé Canada. Août 2023.

### **C - Photosensibilité associée à l'administration de méthotrexate.**

---

L'agence britannique du médicament (MHRA) a diffusé une information sur le risque de photosensibilité liée au méthotrexate (de type phototoxicité ou photo-allergie) et sur les précautions à prendre lors de l'exposition au soleil.

MHRA. Methotrexate : advise patients to take precautions in the sun to avoid photosensitivity reactions. 30/08/23.

### **D- Rappel par l'ANSM du bon usage et des risques d'effets indésirables graves avec la miansérine.**

---

La miansérine dont le nom de spécialité était Athymil®, spécialité qui n'est plus commercialisée depuis 2011 est disponible sous la forme de génériques. L'ANSM vient de diffuser une information sur le bon usage de ce médicament antidépresseur qui est utilisé (hors AMM) pour traiter des troubles du sommeil chez des personnes non dépressives comme cela a pu être mis en évidence dans une enquête menée auprès de 101 établissements hospitaliers. Des effets indésirables potentiellement graves ont été rapportés avec la miansérine en particulier chez les personnes âgées de plus de 65 ans (exceptionnellement agranulocytoses, plus fréquemment, accès de somnolence, atteintes hépatiques, convulsions, idées suicidaires).

Il est donc important de rappeler l'indication de l'AMM : épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

ANSM. Lettre aux professionnels de santé : rappel du bon usage et des risques d'effets indésirables graves notamment chez les patients âgés. Sept 2023.

### **E - Poursuite (et majoration) de l'usage détourné du sémaglutide (Ozempic®)**

---

L'ANSM avait diffusé en mars 2023 une alerte sur le fait qu'après analyse des données de l'Assurance

Maladie, il était mis en évidence la persistance d'un usage détourné du sémaglutide (Ozempic®), médicament indiqué dans le traitement du diabète de type 2. Cet usage détourné a pour objectif une perte de poids chez des personnes non diabétiques.

De nouvelles données de l'Assurance Maladie montrent la part grandissante de cet usage détourné avec des chiffres passés de 0,7% en mai 2022 à 1% en septembre 2022, puis à 1,4% fin mai 2023. Il est rappelé que ce mésusage se fait au détriment des personnes diabétiques de type 2 qui peuvent avoir des difficultés d'accès à leur traitement.

Il est par ailleurs fait état du risque d'idées suicidaires et d'automutilation avec cette classe de médicaments, les agonistes des récepteurs au GPL-1 (incrétinomimétiques), risque en cours d'évaluation par l'EMA (du fait d'une alerte en Islande et de cas rapportés à la FDA voir VigipharmAmiens de juillet-septembre 2023).

En France, les médicaments de cette classe qui sont disponibles sont : liraglutide (Victoza®, Saxenda®), sémaglutide (Ozempic®), exénatide (Byetta®), dulaglutide (Trulicity®) et l'association liraglutide-insuline dégludec (Xultophy®)

ANSM. Ozempic (semaglutide) : un médicament à utiliser uniquement dans le traitement du diabète de type 2. Mise à jour du 31/07/2023.

### **F – Possibilité de réaction pseudo-allergique en cas de perfusion trop rapide de vancomycine.**

---

Après enregistrement d'un cas de réaction lors de la perfusion de vancomycine avec prurit marqué et érythème cutané, l'Agence néozélandaise du médicament (Medsafe) a communiqué sur le risque en particulier en cas de perfusion trop rapide de réactions dites à la perfusion, réactions qui ne sont pas allergiques (par activation non IgE-dépendante des mastocytes). Il est rappelé que le débit d'une perfusion de vancomycine doit être de 500 mg/h ou être plus lent avec une dilution suffisante.

Dans le RCP figure déjà cette recommandation : « la vancomycine doit être administrée uniquement en perfusion lente, (...) au moins 1 heure ou à une vitesse maximale de 10 mg/min » en indiquant qu'il convient de choisir la modalité d'administration la plus longue parmi ces deux-ci en raison du « risque de réaction anaphylactique, anaphylactoïde pendant ou peu après une perfusion rapide ».

Medsafe. Infusion-related reactions – not all allergy related. Internet Document: 7 Sep 2023. Available from : URL : [https://www.medsafe.govt.nz/profs/PU\\_Articles/Septem-ber2023/Infusion-related-not-all-allergy-related.html](https://www.medsafe.govt.nz/profs/PU_Articles/Septem-ber2023/Infusion-related-not-all-allergy-related.html).

### **G – Esters éthyliques d'acides oméga 3 (Omacor®,....) et risque de fibrillation auriculaire.**

Le PRAC (Comité Européen de Pharmacovigilance) après examen des données, en particulier d'une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés, a conclu à un risque majoré et dose-dépendant de survenue de fibrillation auriculaire chez les patients présentant des pathologies ou des facteurs de risque cardiovasculaires lorsqu'ils étaient traités par des acides oméga 3 polyinsaturés (esters éthyliques), en pratique l'Omacor® (1, 2). Ce risque apparaît plus grand lorsque la dose est supérieure à 4g/jour.

Le PRAC recommande donc que le RCP comporte cette information. En France, deux spécialités sont concernées (Omacor® et Esters éthyliques d'acide Oméga 3 EG Labo Conseil®) disponibles sous forme de capsules molles 1g (2 à 4/j dans l'hypertriglycéridémie en association à un régime adapté et assidu si celui-ci apparaît insuffisant pour obtenir une réponse adéquate).

- (1) Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 28/31 août 2023.
- (2) ANSM. Retour d'information sur le PRAC d'octobre 2023 (25-28 septembre) publié le 12/10/2023.

### **H- Réactions d'hypersensibilité au paracétamol.**

La lettre d'information de l'OMS vient de faire état du signalement par la pharmacovigilance japonaise de 45 cas de syndromes d'hypersensibilité (*DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) imputables à la prise de paracétamol (avec un niveau important d'imputabilité dans 6 cas) (1). Les autorités de santé japonaises souhaitent faire figurer ce risque dans le RCP du paracétamol avec les symptômes suivants d'abord fièvre, érythème ainsi que d'autres manifestations et, sur le plan biologique, hyperéosinophilie, altérations du bilan hépatique.

Au-delà de ces syndromes spécifiques les réactions allergiques « classiques » sont également décrites avec le paracétamol. Plusieurs publications font état de cas (très rares) de réactions d'hypersensibilité après la prise de paracétamol. Parmi celles-ci, un cas a été rapporté dans la Revue Française d'Allergologie (2). Il s'agit d'un patient âgé de 19 ans qui a présenté une urticaire généralisée avec angioedème du visage, dyspnée puis malaise et perte de connaissance 1 heure après la prise d'un seul comprimé de 1000 mg de paracétamol. Evolution favorable sous anti-H1 et corticoïdes. A distance, IDR positive de même qu'un test d'activation des basophiles positif à 40% en présence de paracétamol.

Donc, de très rares cas d'hypersensibilité probablement de mécanisme allergique sont possibles avec le paracétamol.

Ce risque est déjà inscrit dans le RCP français.

- (1) Acetaminophen Risk of drug-induced hypersensitivity syndrome WHO Pharmaceuticals Newsletter : N°2, 2023. Available from : URL : <https://www.who.int/publications/i/item/9789240073814>.
- (2) Bergeret A. et al. Hypersensibilité immédiate allergique au paracétamol. Rev Fr Allergol. 2019 ; 59 : 463-465.

### **I – Rappel par la DGS et l'ANSM du caractère obligatoire d'un dépistage d'un déficit en DPD avant toute initiation de traitement par 5-fluorouracile ou capécitabine.**

La DGS vient d'adresser un message aux professionnels de santé pour leur rappeler que :

- le risque de toxicité associé aux dihydropyrimidines dépend étroitement de l'activité de l'enzyme d'hydroxyrimidine dés-hydrogénase (DPD)
- il est obligatoire de rechercher un déficit en DPD (par la mesure de l'uracilémie) avant le début d'une chimiothérapie incluant une dihydropyrimidine (5-FU ou capécitabine)
- cette recherche s'impose si ce traitement a été débuté sans que cette recherche n'ait été faite au préalable
- le prescripteur doit mentionner sur l'ordonnance « résultats uracilémie pris en compte ». Cette mention est obligatoire pour que la délivrance soit réalisée en pharmacie hospitalière ou de ville (la capécitabine y est disponible).

Ce message est justifié par une enquête nationale de pharmacovigilance et par trois études françaises qui ont conclu à un respect insuffisant de ces règles, le dosage de l'uracilémie étant de plus en plus pratiqué mais pas systématiquement avant le début du traitement.

Les fluoropyrimidines disponibles en France sont pour le 5-FU : Fluorouracile Accord®, Pfizer® et Teva® et pour la capécitabine (prodrogue du 5-FU utilisable par voie orale), XéloDa® et générique.

Le dosage de l'uracilémie est le test phénotypique utilisé pour la recherche d'un déficit en DPD plutôt que des tests génotypiques. L'uracile est une substance présente dans l'organisme dont le métabolisme fait intervenir l'enzyme DPD. Son dosage s'est avéré depuis plusieurs années être le meilleur prédicteur du risque de toxicité du 5-FU et de la capécitabine.

Le déficit en DPD peut être partiel justifiant une adaptation de dose (3 à 5% des patients) ou total (entre 0,01 et 0,5% des patients), uracilémie retrouvée très élevée  $\geq 150$  mg/ml contre-indiquant formellement l'utilisation de ces médicaments et justifiant une évaluation génotypique.

DGS-Urgent n°2023\_18. 5-fluoro-uracile capécitabine : dosage de l'uracilémie obligatoire avant tout traitement par des fluoropyrimidines. 21/09/2023.

ANSM. Chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine : la recherche d'un déficit en DPD (dihydropyrimidine déshydrogénase) est obligatoire avant tout début de traitement. 26/09/2023.

## **J - Rappel par l'ANSM des règles de bon usage de la kétamine. Complications hépatobiliaires et uronéphrologiques de son utilisation prolongée.**

La kétamine est un médicament ayant des indications en anesthésie. Elle est également utilisée dans le traitement de douleurs rebelles en soins palliatifs voire dans le traitement de douleurs chroniques comme la fibromyalgie (utilisations hors AMM). Elle est par ailleurs utilisée (et de manière *a priori* croissante) de manière détournée pour ses propriétés euphorisantes comme produit festif ou dans le cadre de chemsex, comme cela est rapporté par les centres d'addictovigilance.

Que ce soit à des fins médicales ou non médicales, il apparaît que la kétamine utilisée de façon

prolongée et/ou répétée peut être à l'origine de complications potentiellement graves au niveau du foie et des voies biliaires (hépatite, cholestase, cholangite) ou uronéphrologiques (cystite interstitielle, insuffisance rénale aigüe.)

L'ANSM rappelle donc la nécessité :

- de respecter les posologies préconisées et de limiter la durée d'utilisation,
- de surveiller de façon rapprochée le bilan hépatique, la fonction rénale et la cytologie urinaire, la survenue d'une hématurie étant un signe d'appel.

Il est également rappelé que la kétamine a des propriétés stupéfiantes, que sa prescription est limitée à 28 jours et doit être réalisée sur une ordonnance sécurisée. En cas de traitement à domicile, les ampoules doivent être conservées dans un lieu sécurisé fermé à clef, les ampoules non utilisées devant être rapportées en pharmacie.

ANSM. L'ANSM rappelle le bon usage de la kétamine. 31/08/2023.

ANSM. Kétamine : une utilisation prolongée entraîne des atteintes graves hépatiques et uronéphrologiques. Lettre aux professionnels de santé. 31/08/2023.

## **K - Message d'alerte et recommandations posologiques concernant la colchicine.**

L'ANSM vient de diffuser un message à propos de la colchicine (Colchimax®,...) en raison d'un nombre toujours important de cas d'intoxication à la colchicine. Le message prend en compte les recommandations de la Société Française de Rhumatologie et de l'EULAR (qui regroupent les différentes sociétés européennes de rhumatologie).

- Lors d'une crise de goutte, 1 mg, 0,5 mg 1 heure après le 1<sup>er</sup> jour, puis 0,5 mg 2 à 3 fois par jour.
- Lors d'un traitement préventif chez le goutteux chronique en particulier lors de l'instauration d'un traitement hypo-uricé-mant 0,5 à 1 mg/jour. Dose à réduire chez l'insuffisant rénal et/ou hépatique.

Par ailleurs, un message d'alerte figure depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2023 sur la boîte « *En cas d'apparition de diarrhées, nausées, vomissements, consultez rapidement votre médecin* ».

ANSM. Prise en charge par colchicine de la goutte : une nouvelle posologie plus faible et un

message d'alerte sur les boîtes pour réduire le risque du surdosage. 10/10/2023.

### **L – De nouvelles mesures pour réduire l'exposition *in utero* à la carbamazépine.**

---

Malgré son risque tératogène connu (d'où la recommandation de ne pas l'utiliser pendant la grossesse sauf situation où le bénéfice est jugé supérieur aux risques après examen attentif des alternatives thérapeutiques), un nombre toujours excessif de patientes enceintes exposées à la carbamazépine (Tégréto<sup>®</sup>,...) a été constaté lors d'une analyse réalisée à ce sujet avec les données du SNDS (Système National De Santé). 274 femmes enceintes sous carbamazépine ont été identifiées sur l'année 2022.

Il va être mis en place une attestation d'information partagée cosignée annuellement par le médecin prescripteur et la patiente, attestation qui devra être présentée au pharmacien pour que le médicament puisse être délivré. Cette mesure sera entérinée après une phase d'échanges avec les laboratoires concernés.

Par ailleurs, l'ANSM demande l'évaluation au niveau européen du risque de troubles neurocomportementaux après exposition *in utero* à la carbamazépine, risque suggéré par les données récentes de la littérature.

Il est enfin rappelé que l'utilisation de la carbamazépine dans les douleurs neuropathiques n'est plus recommandée.

ANSM. Encore trop de grossesses sous carbamazépine : nous souhaitons renforcer l'information pour limiter l'exposition. 12/10/2023.

### **M – Anémies aplasiques et inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité.**

---

Après analyse des données disponibles (données de la base de pharmacovigilance de l'OMS et littérature) sur le sujet, Santé Canada vient de communiquer (03/10/23) sur le risque d'anémie aplasique associé à l'utilisation d'inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité. Ont été retenus 12 cas avec le pembrolizumab (Keytruda<sup>®</sup>) dont un de forte imputabilité et 2 cas avec l'atézolizumab (Tecentriq<sup>®</sup>). Une révision en ce sens des RCP de ces médicaments est prévue au Canada. L'anémie fait partie des effets indésirables mais sans précision sur un éventuel mécanisme aplasique.

Health Canada Summary Safety Review. Keytruda (pembrolizumab) and Tecentriq (atezolizumab). Assessing the potential risk of aplastic anemia. Internet document 3 oct. 2023.

### **N – Risque de dépression et d'idées suicidaires sous fluoroquinolones. Rappel de la MHRA.**

---

La MHRA (Agence Britannique du Médicament) rappelle aux professionnels de santé le risque de troubles psychiatriques pouvant être induits par la prise de fluoroquinolones : dépression, réactions psychotiques, idées suicidaires et tentatives de suicide pouvant survenir dans les suites de la prise de ces médicaments. Cette alerte fait suite à un cas de suicide survenu peu après l'instauration d'un traitement par ciprofloxacine. Il est rappelé que ce risque peut se manifester dès la première prise et qu'il doit être pris en considération en particulier chez les patients suivis pour dépression ou psychose. Ce risque figure dans le RCP dans les effets indésirables de la ciprofloxacine où il est indiqué que ce traitement doit être interrompu en cas de dépression, de réactions psychotiques, de pensées ou de comportements suicidaires.

Fluoroquinolone antibiotics : suicidal thoughts and behaviour Interned Document : 26 sept 2023. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/fluoroquinolone-antibiotics-suicidal-thoughts-and-behaviour>.

### **O – La constipation sous antipsychotiques en particulier sous clozapine (Léponex<sup>®</sup>,...), un effet indésirable à ne pas banaliser.**

---

C'est le message diffusé par l'Agence du Médicament de Nouvelle-Zélande. Cet effet indésirable peut survenir à quelque stade que ce soit d'un traitement antipsychotique. S'il n'est pas pris en considération, il peut être à l'origine de complications graves (iléus, occlusion intestinale...). La pharmacovigilance néo-zélandaise a ainsi enregistré 102 cas de constipation sévère dont 95 sous clozapine.

Différents facteurs de risque en sont, outre les médicaments associés, différentes comorbidités, différentes conditions de vie et d'alimentation. Les prescripteurs doivent interroger les patients à ce sujet. Cette surveillance doit plus particulièrement s'appliquer à la clozapine.

Medsafe. Antipsychotic-induced constipation : high impact fort patients. 09/06/2023.

#### **IV – RISQUE ACCRU D'ACCIDENTS CARDIOVASCULAIRES DANS LES SUITES D'UNE MAJORATION DE LA CHARGE ANTICHOLINERGIQUE CHEZ LES PERSONNES AGÉES.**

Des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques sont utilisés pour traiter de nombreuses pathologies.

Ils font partie des médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée car pouvant être à l'origine d'effets indésirables dont constipation, nausées, troubles cognitifs, mnésiques, agitation, hallucinations, désorientation, confusion, troubles visuels, sécheresse buccale, hyposudation, rétention urinaire... et tachycardie, hypertension. La personne âgée est particulièrement sensible à ces risques liés à des effets anticholinergiques.

Une étude récente portant sur une vaste cohorte évaluée rétrospectivement et extraite de la base de l'Assurance Maladie qui couvre la presque totalité de la population de Taïwan (23 millions de patients) s'est intéressée à ces effets. Cette cohorte (de 248 579 patients) comprenait des patients âgés de plus de 65 ans ayant été hospitalisés pour un accident cardiovasculaire (infarctus du myocarde, AVC, arythmie cardiaque, troubles de conduction) ou décédés suite à un accident cardiovasculaire au cours des années 2011 à 2018.

Pour ces patients, la charge anticholinergique était définie par l'analyse des médicaments qui leur étaient prescrits en utilisant l'une des nombreuses échelles permettant cette évaluation, l'Anticholinergie Cognitive Burden Scale. La charge anticholinergique (score de 0 à 3/médicament selon leur activité anticholinergique) était déterminée sur la période de 30 à 1 jour avant l'évènement cardiovasculaire et comparée à celle mesurée pendant

une période se situant entre 2 et 6 mois avant cet évènement.

Parmi les patients ayant pris des médicaments anticholinergiques ceux qui ont présenté un évènement cardiovasculaire l'ont fait de façon significativement plus fréquente s'ils avaient une charge anticholinergique plus élevée pendant la période précédant cet évènement que pendant la période dite de référence quelques mois plus tôt. Le risque d'un tel évènement est augmenté de 38% si la charge anticholinergique venait d'être augmentée de 1 à 2 points et de près de 50% pour une charge  $\geq 3$  par rapport à une charge antérieure à 1 ou 2.

Le risque cardiovasculaire des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques s'explique par le fait que ces médicaments peuvent entraîner des effets pro-arythmiques et favoriser la survenue de phénomènes ischémiques.

Les deux principales classes de médicaments pouvant avoir des effets anticholinergiques impliqués dans ces évènements étaient les anti-histaminiques H1 et les antispasmodiques digestifs. Étaient également en cause des antidépresseurs (imipramines), des neuroleptiques (phénothiazines)...

Huang W.C. et al. Association between recently raised anticholinergic burden and risk of acute cardiovascular events : nationwide case – case-time-control-study. *Br Med J.* 2023 ; 382 : e760045, [doi.org/10.1136/bmj-2023-076045](https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076045).

#### **V – RISQUE MAJORÉ D'ÉVÈNEMENTS THROMBO-EMBOLIQUES VEINEUX EN CAS DE PRISE D'AINS ASSOCIÉE A UNE CONTRACEPTION HORMONALE (VARIABLE SELON LE TYPE DE CELLE-CI)**

Les AINS quels qu'ils soient (inhibiteurs sélectifs ou non de COX2) sont associés à un risque accru de survenue de thrombose veineuse tout comme la

contraception hormonale. Une étude a été réalisée par des auteurs danois pour évaluer l'importance de ce risque en cas de prise concomitante d'AINS

et d'une contraception oestroprogestative. Celle-ci a porté sur une cohorte rétrospective regroupant toutes les femmes de ce pays âgées de 15 à 49 ans entre 1996 et 2017 qui n'avaient aucun antécédent d'accident thrombo-embolique artériel ou veineux, de cancer, thrombophilie, stérilisation. Ces femmes ont constitué une cohorte de plus de 2 millions de femmes suivies à partir de 1996 ou de leur 15<sup>ème</sup> anniversaire (au total, 21 millions de personnes-années). Ce suivi était en moyenne de 10 ans.

La contraception hormonale est classée en 3 groupes :

- à haut risque de thrombose veineuse : anneau vaginal, patchs et comprimés contenant 50µg d'éthinylestradiol ou les progestatifs suivants : désogestrel, gestodène, drospirénone,
- à risque moyen tous les autres oestroprogestatifs oraux et la médroxyprogestérone injectable (Dépo-Provera®) à longue durée d'action,
- à risque faible à nul : comprimés de progestatifs seuls, implant et dispositif intra-utérin.

Pour ces 21 millions de patientes-années, 8710 accidents thrombo-emboliques veineux ont été enregistrés.

En l'absence de prise de contraception hormonale, comparativement aux femmes ne prenant pas

d'AINS, celles qui en prenaient avaient un taux d'incidence d'évènements thromboemboliques veineux multiplié par 7,2 (IC95% 6 – 8,5). Ce taux était multiplié par 11 (9,6 – 12,6) en cas de contraception hormonale à haut risque, par 7,9 en cas de contraception hormonale à risque moyen et à 4,5 en cas de contraception hormonale à faible risque.

Le nombre d'évènements thromboemboliques veineux supplémentaires au cours de la première semaine d'utilisation des AINS, comparativement à l'absence d'utilisation d'AINS, était de 4 par 100 000 femmes en l'absence d'utilisation de contraception hormonale à haut risque, de 19 pour 100 000 en cas d'utilisation de contraception hormonale à risque moyen et de 3 pour 100 000 en cas d'utilisation de contraception hormonale à faible risque.

Ainsi, ces résultats doivent être pris en considération et faire préférer chez les femmes ayant une pathologie justifiant la prise fréquente d'AINS, de recourir à l'utilisation d'une contraception à risque faible ou nul.

Meaidi A. et al. Venous thromboembolism with use of hormonal non-steroidal anti-inflammatory drugs : nationwide cohort study. Br Med J 2023 ; 382 : e074450. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074450>.

## VI – RISQUE DE SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ ET VACCINATION ANTI-COVID 19. DONNÉES RASSURANTES POUR LES VACCINS À ARN MESSAGER.

EPI-PHARE (Groupement d'intérêt scientifique en épidémiologie des produits de santé ANSM-Cnam) a réalisé une étude de pharmaco-épidémiologie dont l'objectif était d'évaluer le risque de survenue d'un syndrome de Guillain-Barré pouvant être associé à la vaccination anti-Covid 19. Les données utilisées étaient celles du SNDS (Système National de Données de Santé) concernant 2229 personnes de 12 ans et plus, vaccinées ou non vaccinées, hospitalisées en France pour un syndrome de Guillain-Barré.

Le résultat principal de cette étude est que les vaccins à ARN messager (Comirnaty® de Pfizer-BioNtech, Spikevax® de Moderna) qu'ils soient utilisés en primo-vaccination ou en rappel ne majoraient pas le risque de survenue de syndrome de Guillain-Barré.

Par contre, il est confirmé une majoration de ce risque avec l'administration d'un vaccin à vecteur adénoviral (Vaxzevria® d'AstraZeneca et Jcovden® de Janssen). Cette augmentation de risque est observée dans les 42 jours qui suivent la première dose de Vaxzevria® (risque multiplié par 2,5) ou la dose unique de Jcovden® (multiplié par 2,4) en comparaison aux périodes qui précèdent la vaccination ou au-delà des 42 jours qui la suivent. Le nombre de cas supplémentaires de syndrome de Guillain Barré attribuables au vaccin Vaxzevria® est estimé à 6,5 cas/million de personnes après primo-vaccination et à 5,7 cas pour le vaccin Jcovden®.

Cette étude permet également de confirmer le risque de voir se développer ce syndrome lors d'une infection par Covid-19, risque multiplié par 3,8 dans les 42 jours qui suivent le dépistage positif

de l'infection Covid-19 (le risque d'hospitalisation pour un tel syndrome étant multiplié par 7,9).

Ces données sont des arguments supplémentaires pour les doses de rappel actuellement recommandées avec les vaccins à ARN messager.

ANSM. Les vaccins à ARNm n'augmentent pas le risque de syndrome de Guillain-Barré, à la différence des vaccins à vecteur adénoviral. 11/10/2023.

EPIPHARE. Association entre les vaccins COVID-19 et la survenue de syndrome de Guillain-Barré. Etude de série de cas autocontrôlées. 09/2023.

## VII - TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX ET PRISE D'AGONISTES GLP-1

Les agonistes du Glucagon-like Peptide (GLP-1), utilisés de façon large dans le diabète de type 2, le sont également dans l'obésité parfois de façon détournée. Les spécialités disponibles indiquées de façon limitée dans certaines formes d'obésité sévère sont Saxenda® (liraglutide, la spécialité anti-diabétique étant le Victoza®) et Wegovy® (sémaglutide, la spécialité anti-diabétique étant Ozempic®), *via* un accès précoce restreint aux personnes avec un IMC  $\geq 45\text{kg/m}^2$  et au moins un facteur de comorbidité lié au poids, en association à un régime hypocalorique et à une augmentation de l'activité physique.

Des données récentes font état d'un surrisque de troubles gastro-intestinaux avec ces médicaments utilisés dans l'obésité. Une équipe canadienne (1) a évalué ce risque lors de l'utilisation dans l'indication de perte de poids. Pour cela, ils ont utilisé la base de données américaine PharMetrics Plus dont ils ont extrait un échantillon aléatoire de 16 millions de patients suivis entre 2006 et 2020.

Dans cette étude, le liraglutide était comparé à un médicament dont la mise sur le marché n'est pas intervenue en France, l'association bupropion/maltrexolone. Par rapport à cette association indiquée dans le traitement de l'obésité, il a été mis en évidence un surrisque de pancréatite, d'occlusion intestinale et de gastroparésie. Contrairement à ce qui était démontré dans le traitement du diabète avec le liraglutide, il n'a pas été mis en évidence de surrisque de pathologies des voies biliaires.

- (1) Sodhi M. et al. Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss. JAMA: the Journal of the American Medical Association: online le 5 oct 2023. <http://doi.org/10.1001/jama.2023.19574>

## VIII - REFLETS DE LA LITTÉRATURE

### **Alprazolam (Xanax®,...)**

#### **Langue villose noire**

Chez une patiente âgée de 31 ans aux antécédents de troubles bipolaires traitée au long cours par lithium et quétiapine, il a été introduit, en raison d'insomnies, de l'alprazolam. Au bout d'une semaine, la patiente se rend compte du noircissement de sa langue. A l'examen, langue noire avec aspect poilu de la langue dorsale. L'alprazolam est alors interrompu, les autres traitements étant inchangés. 10 jours plus tard, retour à un aspect normal de la surface de la langue. Pas d'autres cas avec ce médicament de « lingua villosa nigra » (qui correspond à un allongement des papilles filiformes de la surface de la langue secondaire à l'accumulation de couches de kératine, cet allongement leur donnant un aspect de poils). Dans la littérature, seulement de très rares cas d'œdème de la langue avec cette benzodiazépine. Les médicaments en cause d'après la littérature dans la survenue d'un tel effet indésirable sont des neuroleptiques, des antidépresseurs ainsi que des antibiotiques dont le linézolide. Jiang L et al. *Black hairy*

*tongue after alprazolam intake. Clinical Case Reports. Sept 2023;11(9):e7831. DOI :10.1002/ccr3.7831*

### **Amiodarone (Cordarone®,...)**

#### **Augmentation majeure de taille d'un goître**

Cas d'une patiente âgée d'environ 70 ans sous amiodarone pour fibrillation auriculaire chez qui un goître multinodulaire (avec TSH normale) a vu son volume augmenter de façon brutale (deux nodules dont le plus grand diamètre va atteindre une dizaine de cm de localisation rétrosternale). Thyroïdectomie totale en raison d'une compression trachéale et d'un syndrome de la veine cave supérieure..

Gorniak. A. et al. *Substernal multinodular goiter resulting in superior vena cava syndrome and tracheal compression. BMJ Case Reports [Internet]. mars 2023;16(3). Disponible sur: <https://casereports.bmj.com/content/16/3/e252827>*

### **Bélimumab (Benlysta®)**

#### **Cas d'embryofoetotoxicité**

Etude analysant les données de 586 grossesses rappor-

tées dans 18 essais cliniques avec cet anticorps monoclonal qui s'oppose à la fixation des récepteurs des lymphocytes B. 15 cas décrits d'enfants présentant une microcéphalie, des anomalies cardiaques rénales ou diverses malformations. Les patientes recevaient le bélimumab pour un lupus érythémateux systémique. Dans le RCP, il est indiqué la nécessité d'une contraception efficace pour les femmes en âge de procréer recevant ce médicament, lequel ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Petri M. et al. *Belimumab use during pregnancy: A summary of birth defects and pregnancy loss from belimumab clinical trials, a pregnancy registry and postmarketing reports. Annals of the Rheumatic Diseases. 2 oct 2022;82(2):217/225.*

### **Carbamazépine (Tégrétol®,...)**

#### **Syndrome de Stevens-Johnson/Nécrolyse épidermique toxique**

Cas rapporté chez une enfant de 11 ans traitée pour épilepsie depuis 3 ans par

valproate, traitement auquel avait été ajoutée de la carbamazépine depuis 3 semaines. Hospitalisée en raison de décollements cutanés et muqueux. Présentait depuis 4 jours des maux de gorge et de la fièvre, lésions maculaires en cocarde au niveau du cou, de la face, du thorax sur au moins 15% de la surface cutanée totale. Erosions au niveau des muqueuses oculaires, orales, génitales. Oedèmes inflammatoires des doigts. Arrêt de la carbamazépine remplacée par lévétiracetam et antibiothérapie arrêtée rapidement du fait de l'absence d'infection confirmée et soins locaux adaptés. A la biopsie, confirmation du diagnostic de nécrolyse épidermique toxique. Evolution favorable.

*Mohme S. et al. A blistering child: sudden erythema with blisters in a sick girl. European Journal of Dermatology. sept 2022;32(5):663-665.*

**Ceftriaxone (Rocéphine®,...)**  
**Syndrome de Stevens Johnson**

Série de trois cas rapportés chez des patientes âgées de 65, 69 et 74 ans survenus après introduction de ceftriaxone. Avec atteintes cutanées en particulier au niveau de la face, au niveau péribuccal mais également du cou, des creux axillaires,

des organes génitaux. Ulcérations muqueuses en particulier nasales et oropharyngées. Evolution favorable après prise en charge adaptée et corticothérapie.

*Agrawal P. et al. A rare Case Series of Cutaneous Adverse Drug Reaction Presenting with Stevens Johnson Syndrome in A Tertiary Care Rural Hospital of Western Maharashtra. Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. mars 2023;79(1):101-104.*

**Lansoprazole (Lanzor®, Ogast®,...)**

**Colite collagène**  
 Patiente âgée de 58 ans hospitalisée pour douleurs abdominales persistantes. Elle était traitée depuis plusieurs années par lansoprazole et par irbésartan/amlodipine. Mise en évidence au scanner d'une perforation colique. Laparotomie en urgence. Il est retrouvé un colon épaissi. Mise en évidence sur la partie réséquée du colon d'une ulcération longitudinale de 7,5 cm. A l'histologie, infiltration de collagène sous-épithéliale avec oedème sous muqueux et infiltration par des leucocytes neutrophiles. Evolution post-opératoire favorable. Remplacement de l'IPP par un anti-H2. Pas de réapparition de douleurs abdominales ou de diarrhées. Dans la littérature, risque

documenté de colite collagène avec des IPP, des AINS, des inhibiteurs de recapture de sérotonine. Les cas avec IPP sont rapportés pour des traitements prolongés le plus souvent entre 4 et 12 mois. Leur découverte à l'occasion d'une perforation colique est très rare.

*Ito K et al. Colon perforation due to collagenous colitis: A case report. Clinical Case Reports. sept 2023;11(9):e7862. DOI:10.1002/ccr3.7862*

**Léflunomide (Arava®)**  
**Ulcérations cutanées**

Observation rapportée chez une patiente âgée de 67 ans traitée depuis 2 ans pour une polyarthrite rhumatoïde (après un traitement antérieur de plusieurs années dont la reprise était justifiée par la réapparition de symptômes de la maladie) par ce médicament inhibiteur de la synthèse de pyrimidines. Apparition sous ce traitement d'ulcérations douloureuses au niveau de la paroi abdominale. Aucune efficacité de différentes approches thérapeutiques. De nouvelles ulcérations sont apparues successivement. Il est mis alors en évidence à la biopsie des lésions inflammatoires de type lymphohistiocytaire. En raison d'une suspicion de responsabilité du léflunomide, celui-ci est interrompu. Evo-

lution favorable (avec traitements locaux) en deux mois.

*Couture-Lapointe C et al. Late onset leflunomide-induced cutaneous ulcers in a seronegative arthritis patient: A case report. SAGE Open Medical Case Reports. janv 2023;11:2050313X231195480.*

DOI:10.1177/2050313X231195480

### **Lithium (Téralithe®) Syndrome de Stevens-Johnson**

Cas rapporté chez un patient âgé de 56 ans traité pour troubles bipolaires évoluant depuis une douzaine d'années. 17 jours après l'introduction de lithium, apparition de lésions cutanées sous formes de macules infiltrantes sur de nombreux sites cutanés avec des bulles sur 10% du corps avec fièvre et lésions érosives de la cavité buccale. Hyperleucocytose, élévation de la CRP et de la LDH. Biopsie en faveur d'un syndrome de Stevens-Johnson. Arrêt du traitement puis ajout de corticoïdes en raison d'un œdème de l'épiglotte. Evolution ensuite favorable. Test de stimulation lymphocytaire positif pour le lithium et négatif pour le flunitrazepam que le patient prenait par ailleurs. *Itoh M et al. Lithium carbonate-induced*

*Stevens-Johnson syndrome: the first case report. Int J Dermatology. mars 2023;62(3):e165-e167. DOI:10.1111/ijd.16367*

### **Mésalazine (ou acide 5-aminosalicylique) (Pentasa®,....)**

#### **Néphropathie interstitielle**

Cas rapporté chez un patient âgé de 76 ans traité pour rectocolite hémorragique. Alors qu'un traitement par mésalazine était efficace sur les symptômes de RCH, survenue au bout de 2,5 mois de diarrhées, de sang dans les selles, de fatigue, d'anorexie. Le bilan biologique met alors en évidence une discrète altération du bilan hépatique associée à une altération par contre marquée de la fonction rénale avec protéinurie avec élévation des taux de  $\beta_2$ -microglobuline. Néphropathie interstitielle à la biopsie rénale. Evolution favorable à l'arrêt. *Hayashi D et al. Drug-induced Interstitial Nephritis in a Patient with Ulcerative Colitis Treated with 5-Aminosalicylic Acid: A Case Report. Intern Med. 2023;2366-23.*

DOI:10.2169/internalmedicine.2366-23

### **Mirtazapine (Norset®...) Hyperéosinophilie et troubles cognitifs**

Cas rapporté chez un patient âgé de 57 ans qui a

présenté dans les suites de l'introduction de mirtazapine (30 mg/j) indiquée pour troubles dépressifs majeurs, une hyperéosinophilie pour laquelle un bilan s'est avéré négatif. Il est alors décidé l'arrêt de la mirtazapine. L'hyperéosinophilie se corrige alors progressivement. Ultérieurement, la reprise du traitement est décidée. L'hyperéosinophilie réapparaît alors associée à l'apparition de troubles cognitifs. Le traitement est alors définitivement interrompu et ces deux types de manifestations disparaissent. *Huang C-C et al. Hypereosinophilia and Cognitive Impairment Induced by Mirtazapine. American Journal of Therapeutics. 20 avr 2023; Publish Ahead of Print:1-3.*

DOI:10.1097/MJT.0000000000001632