

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'inté-
rêt.

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>

I – INFORMATIONS DE L'ANSM, DES AUTRES AGENCES DU MÉDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE 2

- A. Informations de l'ANSM sur le risque de saignements menstruels abondants lors d'une primo-vaccination contre le Covid-19.....2
- B. Cas de décollements rétiens rapportés aux Pays-Bas avec le sunitinib (Sutent®)..2
- C. Addiction aux jeux sous aripiprazole, message du MHRA2
- D. Inhibiteurs de l'aromatase et effets indésirables tendineux.....3
- E. Interdiction de la publicité auprès du grand public pour l'ibuprofène 400mg et rappel des règles de bon usage des AINS3
- F. Mise à jour par l'ANSM de l'information sur les vasoconstricteurs oraux à base de pseudoéphédrine.....3
- G. Consultation de Pharmacologie Clinique4

II - COLCHICINE : PRENDRE GARDE AU RISQUE D'EFFETS INDÉSIRABLES SÉVÈRES POUVANT RÉSULTER D'INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 4

III - QUELLES SONT LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES A L'ORIGINE D'HOSPITALISATIONS EN URGENCE : UNE ENQUÊTE EN FRANCE 6

IV -DIURÉTIQUES ET RISQUE DE TOXICITÉ DU MÉTHOTREXATE À FAIBLE DOSE CHEZ LES PERSONNES AGÉES 6

V - RISQUE D'HYPOCALCÉMIE SÉVÈRE CHEZ L'INSUFFISANT RÉNAL SOUS DÉNOSUMAB 7

VI - ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES DES INHIBITEURS D'ACÉTYLCHOLINESTÉRISE RÉSULTANT D'UN EFFET AU NIVEAU DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL 8

VII - RISQUE HEMORRAGIQUE ET ASSOCIATION ANTIDEPRESSEURS ET ANTICOAGULANTS 9

REFLETS DE LA LITTÉRATURE 9

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 : <https://signalement.social-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. Informations de l'ANSM sur le risque de saignements menstruels abondants lors d'une primo-vaccination contre le Covid-19.

L'ANSM rapporte les résultats d'une étude menée par le groupe EPI-PHARE (groupe d'intérêt scientifique sous la responsabilité de l'ANSM et de la CNAM) sur le sujet « saignements menstruels et vaccination anti-Covid 19 ». En juillet 2021, le comité de suivi de l'ANSM et le réseau des CRPV avaient fait état d'un risque potentiel de saignements menstruels abondants associés aux vaccins à ARN messenger. Ce signal avait été ensuite confirmé au niveau européen par l'EMA (Agence Européenne du Médicament) en octobre 2022 après évaluation des données de pharmacovigilance. Ce type d'effet indésirable a ensuite été ajouté aux RCP et notices des deux vaccins à ARN messenger (Comirnaty® et Spikevax®).

L'étude du groupe EPI-PHARE est une étude cas-témoin menée sur les données du SNDS (Système National de Données de Santé) en coordination avec le système d'information vaccin Covid (VAC-SI). Elle a porté sur les cas de saignements abondants à l'origine d'hospitalisations (le plus souvent en hôpital de jour) de 4610 femmes âgées de 15 à 50 ans non enceintes, ni post-parturientes, sans antécédent d'hystérectomie ou de troubles de coagulation entre le 12/05/2021 et le 31/08/2022 en France. Ces cas étaient appariés à 89375 femmes témoins (ayant les mêmes caractéristiques d'âge, de lieu d'habitation et d'utilisation de contraception).

En comparaison avec les femmes non vaccinées, le risque de saignements menstruels abondants nécessitant une prise en charge à l'hôpital était augmenté de 20% pour les femmes dont la dernière dose reçue était une dose de primo-vaccination par vaccin à ARN messenger dans les 1 à 3 mois qui précédaient.

Par contre, il n'y avait pas de majoration d'un tel risque pour une primo-vaccination datant de plus de 3 mois ou pour une dose de rappel.

Dans l'hypothèse d'une relation causale, il a pu être estimé que le nombre de saignements menstruels abondants ayant justifié une hospitalisation correspond à 8 cas pour 1 million de femmes âgées de 15 à 50 ans vaccinées sur cette période.

Ces résultats confirment donc ce risque pour les primovaccinations mais ne le retrouvent pas pour les doses de rappel.

ANSM. Nouvelles données en faveur d'un risque accru de saignements menstruels abondants après primo-vaccination contre le Covid-19 sur le site de l'ANSM le 24/01/2024.

B. Cas de décollements rétiens rapportés aux Pays-Bas avec le sunitinib (Sutent®)

Le Centre LAREB de Pharmacovigilance néerlandais fait état de 2 cas de décollement rétinien survenus dans le mois suivant l'instauration d'un traitement par sunitinib, inhibiteur de tyrosine kinase, ayant à la fois un effet anti-angiogénique et anti-prolifératif utilisé dans le traitement du cancer du rein avancé et/ou métastatique, des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes et dans des tumeurs neuro-endocrines du pancréas. Dans l'un des cas, l'arrêt du traitement par sunitinib a permis l'amélioration de l'état oculaire. Dans l'autre cas, un geste chirurgical s'est avéré nécessaire. Informations transmises aux autorités européennes du médicament.

Lareb (Netherlands Pharmacovigilance Centre). Possible retinal detachment due to sunitinib. Internet document : 17 Jan 2024.

<https://www.lareb.nl/news/mogelijk-netvliesloslating-door-sunitinib?query=>

C. Addiction aux jeux sous aripiprazole, message du MHRA

Une alerte vient d'être diffusée par l'agence britannique du médicament (MHRA) sur le risque de troubles de contrôle des impulsions à l'origine d'addiction aux jeux. Les déclarations de tels cas s'étant multipliées en Grande-Bretagne elles posent la question de la méconnaissance de ce risque, l'aripiprazole (Abilify®,...) étant un antipsychotique particulier car présentant des effets agonistes des récepteurs dopaminergiques D2. La stimulation du système dopaminergique méso-cortico-limbique peut expliquer la survenue de comportements de type addictif. Un risque suicidaire peut y être lié. L'addiction peut concerner le jeu pathologique, des troubles compulsifs de la prise d'aliments, des conduites sexuelles, des dépenses d'argent non contrôlées. L'arrêt du traitement voire la simple réduction

posologique peut permettre la disparition de la perte de contrôle des impulsions.

Aripiprazole (Abilify and generic brands) : risk of pathological gambling: 18 dec 2023. URL: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/aripiprazole-abilify-and-generic-brands-risk-of-pathological-gambling>.

D. Inhibiteurs de l'aromatase et effets indésirables tendineux

Le RCP et la notice des inhibiteurs de l'aromatase que sont l'anastrozole (Arimidex®...), le létrozole (Fémara®...) et l'exémestane (Aromasine®...) ayant des indications thérapeutiques dans le cancer du sein hormonodépendant de la femme ménopausée ont été mis à jour au Canada avec l'introduction du risque de tendinites, ténosynovites (peu fréquentes) et ruptures du tendon (rares). Cet ajout fait suite à des notifications de pharmacovigilance et des cas rapportés dans des essais cliniques.

Santé Canada - Health Canada, InfoVigilance. Août 2023.

E. Interdiction de la publicité auprès du grand public pour l'ibuprofène 400mg et rappel des règles de bon usage des AINS

La publicité diffusée auprès du grand public (journaux, télévision, sites internet et autres médias) sera maintenant interdite (à partir du 02/04/24), ceci dans le but de privilégier l'utilisation des formes à 200mg, les publicités n'incitant pas à commencer par cette dose pourtant recommandée (1).

Fin 2019, il avait été décidé que les boîtes d'ibuprofène comme celles des AINS sans ordonnance ne pouvaient plus être en libre accès dans les pharmacies mais positionnées derrière le comptoir du pharmacien.

Simultanément, un rappel pour le grand public était diffusé sur le bon usage des AINS (2), l'ibuprofène ainsi que l'aspirine, l'acide niflumique, le diclofénac, le flurbiprofène ou le ténoxicam.

Il était rappelé **les situations pour lesquelles les AINS ne doivent pas être utilisés** : manifestations allergiques ou asthme provoqués par la prise d'un AINS, à partir du 6^{ème} mois de grossesse, antécédents de saignements digestifs ou d'ulcères liés à la prise d'un AINS, ulcères ou saignements digestifs en évolution ou récidivants, autres hémorragies (cérébrales en particulier), pathologies graves hépa-

tiques, rénales, cardiaques. Il est par ailleurs indiqué que les risques étaient plus marqués chez les personnes âgées.

Il est également rappelé que les AINS peuvent masquer les signes et symptômes d'une infection (douleur, fièvre) et en retarder le diagnostic. Le paracétamol doit être privilégié dans des contextes d'infection courante comme une angine, une otite, une rhinopharyngite, une toux, une infection dentaire, une infection pulmonaire, une lésion cutanée ou une varicelle.

Les principaux effets indésirables des AINS sont en particulier digestifs, rénaux, cardiovasculaires ainsi que la majoration du risque de saignement sous anticoagulants.

Enfin, **les règles de leur bon usage** sont rappelées dont la lecture de la notice, dose la plus faible possible sur une durée la plus courte possible, consultation médicale si douleur persistante au-delà de 5 jours ou fièvre au-delà de 3 jours, ne pas associer 2 AINS, s'assurer de l'absence d'interactions avec les autres médicaments pris par le patient...

- (1) ANSM. Interdiction de la publicité auprès du grand public pour l'ibuprofène 400mg. 02/02/2024.
- (2) ANSM. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : ibuprofène, kétoprofène, acide acétylsalicylique. 08/02/2024.

F. Mise à jour par l'ANSM de l'information sur les vasoconstricteurs oraux à base de pseudoéphédrine

Nous avons évoqué dans le VigipharmAmiens d'avril-mai 2023 l'évaluation par le Comité européen de pharmacovigilance (PRAC) du risque de complication ischémique non seulement cardiovasculaire mais aussi cérébrovasculaire associé à la prise de décongestionnants nasaux dont l'un des principes actifs était la pseudoéphédrine. Cette évaluation faisait suite à la survenue de cas d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) et de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS) d'évolution favorable après arrêt du traitement par pseudoéphédrine (aucun cas d'évolution fatale).

L'ANSM indique que les documents d'information de ces médicaments (RCP et notices) vont être prochainement complétés par :

- de **nouvelles contre-indications** correspondant à des pathologies qui favorisent la survenue de PRES ou RCVS : HTA sévère ou non contrôlée,

néphropathie et/ou insuffisance rénale aiguë ou chronique,

- de **nouvelles mises en garde**: arrêt immédiat du traitement si survenue des symptômes suivants : céphalées brutales et sévères, en coup de tonnerre, nausées, vomissements, troubles confusionnels, convulsions et/ou troubles visuels. Les patients doivent être avertis à ce sujet et consulter leur médecin si de tels symptômes surviennent. Un e-mail devrait être adressé aux professionnels de santé pour leur rappeler que l'utilisation de ces médicaments est déconseillée par l'ANSM pour le traitement d'un rhume.

Par ailleurs, l'ANSM avait déjà recommandé en octobre dernier (2) de ne pas utiliser les formes orales des médicaments vasoconstricteurs pour soulager les symptômes du rhume ou une rhinopharyngite bénigne d'origine virale qui guérit spontanément en 7 à 10 jours. Il avait alors été pris des mesures : rappel des mesures d'hygiène à adopter en 1^{ère} intention en cas de rhume (humidifier l'intérieur du nez, boire suffisamment, dormir la tête surélevée, maintenir une atmosphère fraîche (18 - 20°) et aérer régulièrement les pièces) et fiche d'aide à la dispensation par les pharmaciens.

Il a été rapporté par l'Unité de Soins Intensifs et le service de Pharmacologie Clinique du CHU d'Amiens (3) un cas de PRES avec HTA sévère chez une patiente de 18 ans hémodialysée, le lendemain d'une prise de décongestionnant à base de pseudoéphédrine et chez qui des taux très élevés ont été mis en évidence (3).

- (1) ANSM. Pseudoéphédrine : risques de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) et de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS) Lettre aux professionnels de santé. 12/02/2024.
- (2) ANSM En cas de rhume, évitez les médicaments vasoconstricteurs par voie orale. 22/10/2023.
- (3) Zerbib Y., Gibert L., Bennis Y., Masmoudi K., Maizel J., Brault C. Posterior reversible encephalopathy syndrome after self-medication with an oral decongestionant: a case report. *Front Med* 2022;9:837324, doi 10.3389/fmed.2022.837324.

G. Consultation de Pharmacologie Clinique

A la demande de professionnels de santé de la région ex-Picardie, **le service de pharmacologie clinique du CHU Amiens-Picardie propose des consultations.**

Les patients présentant **une symptomatologie pouvant être en lien avec la prise d'un ou plusieurs médicaments** pourront être adressés pour avis aux Dr Kamel MASMOUDI, Dr Benjamin BATTEUX ou Dr Pauline-Eva PECQUET.

Ces consultations peuvent également avoir pour but de **prévenir le risque d'effets indésirables médicamenteux** et de pouvoir anticiper en proposant une alternative au(x) médicament(s) incriminé(s) ou potentiellement à risque. Les patients présentant une **polymédication avec interactions** médicamenteuses potentielles ou ceux présentant un **terrain particulier** pouvant altérer la pharmacocinétique des médicaments (telle que maladie rénale chronique...) peuvent également être reçus en consultation.

Ces consultations n'ont **pas vocation d'expertise** pour une éventuelle indemnisation de patients victimes d'affections iatrogènes médicamenteuses.

Une lettre d'adressage par le médecin demandeur comportant le motif de consultation avec les investigations déjà réalisées (examens complémentaires, comptes rendus de spécialistes) et au mieux l'historique médicamenteux du patient, doit être envoyée par voie postale ou par courriel.

Service de pharmacologie clinique
CHU Amiens-Picardie
1 Rond-Point du Professeur Christian Cabrol
80054 Amiens Cédex 1

Courriel : pharmacovigilance@chu-amiens.fr
ou pharmacovigilance@chu-amiens.mssante.fr

II - COLCHICINE : PRENDRE GARDE AU RISQUE D'EFFETS INDÉSIRABLES SÉVÈRES POUVANT RÉSULTER D'INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La colchicine est indiquée dans le traitement de l'accès aigu de goutte et dans la prévention des accès de celle-ci chez le goutteux chronique lors de

l'instauration d'un traitement hypo-uricémiant, ainsi que dans la maladie périodique, la maladie de Behçet et dans la péricardite aiguë.

La posologie est à adapter en fonction de différents paramètres dont l'un des principaux est l'association à des médicaments qui sont des inhibiteurs puissants de cytochrome CYP 3A4 et de glycoprotéine P (Pgp), à côté d'autres facteurs comme l'existence d'une insuffisance rénale et/ou hépatique. La colchicine est en effet un médicament à **marge thérapeutique étroite**, une majoration de ses concentrations circulantes (au-dessus de 3 µg/L) pouvant être à l'origine **d'effets indésirables graves dont certains pouvant être d'évolution fatale** (rhabdomyolyse, pancytopenie, insuffisances rénale et hépatique aiguës, insuffisance cardiaque, hypotension, troubles du rythme cardiaque). Une revue des données disponibles au sujet des interactions médicamenteuses de la colchicine qui doivent être prises en compte lors de son utilisation a fait l'objet d'une publication récente (1).

Le principal mécanisme d'interactions médicamenteuses pouvant être à l'origine d'une toxicité de la colchicine est **l'inhibition à la fois de CYP 3A4 et de Pgp**. Ainsi, le voriconazole qui est un inhibiteur puissant que du CYP 3A4 sans effet sur la Pgp ne modifie pas significativement la pharmacocinétique de la colchicine. Il en est de même pour la propafénone qui n'inhibe que la Pgp. On ne peut cependant exclure une élévation des concentrations de la colchicine chez des patients prenant ces médicaments et qui sont par ailleurs insuffisants rénaux ou hépatiques ou chez qui ces activités sont réduites pour des raisons de pharmacogénétique. Un autre mécanisme d'interactions peut être pharmacodynamique par exemple par addition d'effets de myotoxicité (avec statines ou ciclosporine par exemple). En raison de la longue demi-vie de la colchicine (15-30 heures), les conséquences cliniques des interactions ne se manifestent le plus souvent qu'après plusieurs jours.

Les recommandations suivantes sont formulées pour différentes classes thérapeutiques :

- pour les **antiarythmiques**, il est conseillé d'éviter si cela est possible amiodarone, dronedarone, sinon réduire de 50-75% la dose de colchicine. Moins de risque avec propafénone et quinidine.
- pour les **antifongiques azolés**, éviter itraconazole et kétoconazole, sinon réduction de dose de colchicine. Préférer fluconazole ou voriconazole.
- pour les **inhibiteurs de la protéase du VIH**, éviter si possible l'association avec atazanavir, darunavir, ritonavir (utilisés comme booster), télaprévir, moins de risque avec tipranavir. A noter la

possibilité d'effet inducteur enzymatique avec ce dernier comme avec d'autres antiviraux variés.

- pour la **ciclosporine**, inhibition à la fois de CYP 3A4 et de Pgp. Association à éviter, sinon réduction importante de la dose de colchicine.

- pour les **inhibiteurs calciques**, éviter si possible diltiazem et vérapamil, sinon réduction importante de la dose de colchicine.

- la consommation de **jus de pamplemousse** (inhibiteur CYP3A4/PgP) est à éviter.

- pour les médicaments **inducteurs enzymatiques** (carbamazépine, rifampicine, barbituriques, topiramate),... et le millepertuis, éviter cette association, effet d'induction enzymatique en 1 à 2 semaines.

- pour les **statines**, informer les patients du risque d'atteinte musculaire.

- pour les **macrolides** (sauf la spiramycine) **et la pristinamycine**, leur association à la colchicine est à haut risque (et fait l'objet d'une contre-indication qui figure dans leur RCP). A noter une étude toute récente (2) qui remet en cause la notion d'interaction colchicine-pristinamycine.

Dans tous les cas, il est important d'informer les patients des premiers signes de surdosage en colchicine (diarrhées, nausées, vomissements) d'arrêter la colchicine et de prévenir le médecin prescripteur.

L'ANSM a très récemment (3) communiqué sur la nécessité (du fait d'un **nombre toujours important d'intoxications à la colchicine**) de cette information des patients qui fait maintenant l'objet d'un message d'alerte sur les boîtes de ce médicament ainsi que (en concertation avec les sociétés européenne et française de rhumatologie) sur un nouveau schéma posologique pour le traitement de l'accès aigu de goutte ou sa prophylaxie chez le goutteux chronique lors d'instauration d'un traitement hypo-uricémiant.

(1) Hansten PD et al. Colchicine drug interaction errors and misunderstandings: recommendations for improved evidence-based management Drug Saf. 2023; 46:223-242.

(2) Souty C et al. Risk of hospitalisation for serious colchicine intoxication after concomitant exposure to pristinamycin a nationwide health care database study. Therapie 2023 ; 78 : 769-72.

(3) 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 de surdosage. Publié le 10/10/2023.

III - QUELLES SONT LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES A L'ORIGINE D'HOSPITALISATIONS EN URGENCE : UNE ENQUÊTE EN FRANCE

Des membres de l'équipe de recherche de pharmaco-épidémiologie et du CRPV de Bordeaux ont mené une étude pour évaluer le poids de l'utilisation d'associations médicamenteuses contre-indiquées dans la survenue d'hospitalisations en urgence. Pour ce faire, ils ont analysé rétrospectivement les données de 150 000 personnes tirées au sort sur l'année 2016 en utilisant l'EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires) de l'Assurance Maladie et le Thésaurus Français des Interactions.

Sur cette période de 12 mois, il a été retrouvé **976 patients (0,6%) chez qui ont été dispensés des médicaments où figurait au moins une association médicamenteuse contre-indiquée**. Parmi ceux-ci, 177 (18%) ont été hospitalisés en urgence, ce qui correspond à un risque multiplié par 2,5 par rapport à des patients non exposés à une association médicamenteuse contre-indiquée. Ceci peut se traduire par 7200 (4500-8900) hospitalisations qui auraient pu être potentiellement évitées en France en un an.

Les associations contre-indiquées les plus fréquemment en cause étaient les suivantes : escitalopram- hydroxyzine (15%) et bisoprolol - flécaïnide (14%) et par classes thérapeutiques antidépresseurs + anxiolytiques, puis bêtabloquants + anti-

arythmiques de classe I et III et ensuite médicaments antigoutteux (la colchicine, voir mise au point dans ce numéro) et macrolides (8%).

Une des limites de cette étude est qu'elle ne prend pas en compte la **prise de médicaments disponibles sans prescription** ainsi qu'une **prescription décalée de 2 médicaments** dont le premier a une longue demi-vie qui fait qu'il pourrait être toujours présent dans l'organisme lorsque le second est prescrit. Enfin, la principale limite de l'étude est **l'absence de données sur les motifs d'hospitalisation**.

Quoiqu'il en soit et même si cette étude a des limites, il importe de prendre garde aux risques liés aux associations médicamenteuses contre-indiquées, en particulier pour les médicaments allongeant l'intervalle QT dont des antidépresseurs comme l'escitalopram et qui peuvent être prescrits de façon concomitante avec de nombreux médicaments allongeant le QT (longue liste dans le RCP de ce médicament par exemple).

Létinier L et al. Drug-drug interactions and the risk of emergency hospitalizations: a nationwide population-based study. *Drug Saf* 2023; 46 :449-456. <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01283-7>

IV -DIURÉTIQUES ET RISQUE DE TOXICITÉ DU MÉTHOTREXATE À FAIBLE DOSE CHEZ LES PERSONNES AGÉES

Le méthotrexate, antagoniste de l'acide folique à l'origine d'effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs, est utilisé à faible dose dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique, du psoriasis pustuleux, de vasculites... et dans le traitement d'entretien de la leucémie lymphoblastique. Il doit être administré par voie orale ou sous-cutanée **une fois/semaine** hors indications onco-hématologiques (point important sur lequel doit porter l'information au patient avec un jour précis de la semaine indiquée sur l'ordonnance et sur la carte-patient).

Le risque de toxicité correspondant à un surdosage se traduit plus particulièrement par les conséquences d'une aplasie médullaire et par des manifestations cliniques de mucite (se traduisant par des maux de gorge, des aphtes...).

Une publication récente fait état du rôle potentiel **de la prise de diurétiques chez des personnes**

âgées comme facteur de surdosage. Celle-ci correspond à l'analyse de cas de patients hospitalisés dans un service de rhumatologie de l'hôpital universitaire de Dresde en Allemagne sur une période de 12 ans pour toxicité du méthotrexate à faible dose (1). Sur cette période, ont été retenus 12 cas (7 traitements pour polyarthrite rhumatoïde, 2 pour rhumatisme psoriasique, 2 pour artérite à cellules géantes, 1 pour myosite). Tous les patients étaient âgés de plus de 70 ans. Un des cas a été d'évolution fatale (complications infectieuses sévères avec septicémie). Les autres patients ont eu une évolution favorable après traitement par acide folinique.

Les auteurs de l'étude ont comparé les données clinico-biologiques de ces patients avec celles d'un groupe contrôle de patients d'âge comparable traités par méthotrexate à faible dose (7,5 ou 15 mg/semaine) sans signe de surdosage. La filtration glomérulaire était un peu (mais significativement) plus

basse dans le groupe avec manifestations cliniques de surdosage. La principale différence était la prise de diurétiques par la moitié des patients avec surdosage (contre 14% de ceux sans surdosage). Les diurétiques en cause étaient dans 5 des cas un diurétique de l'anse et dans le dernier un diurétique thiazidique non commercialisé en France, le xipamide. Était également plus fréquemment (et significativement) associée avec la survenue d'un surdosage, la prise d'IPP et de lévétiracétam (Keppra®,...). Des données contradictoires existent dans la littérature sur l'existence ou non d'une interaction IPP - méthotrexate néanmoins suggérée par une série récente de cas.

Pour les auteurs, il convient particulièrement de considérer ce risque de surdosage du méthotrexate à faible dose chez les patients âgés (tous les cas de

leur étude avaient plus de 70 ans) traités par ailleurs par des diurétiques autres que l'hydrochlorothiazide.

Il convient bien entendu par ailleurs de réduire la dose chez l'insuffisant rénal de moitié entre 30 et 60ml/min de clairance de la créatinine et de ne pas utiliser le méthotrexate pour une clairance inférieure à 30ml/min. Il convient par ailleurs de s'assurer que le patient a bien compris le caractère hebdomadaire de la prise de méthotrexate (carte d'alerte patient, fixer le jour de la semaine pour la prise lors de la prescription...)

(1) Kumar C et al Severe methotrexate toxicity in elderly patients under diuretics. RMD Open 2024;10: e003827. Doi : 10.1136/rmdopen-2023-003827 (RMD = Rheumatic & Musculoskeletal Diseases.

V - RISQUE D'HYPOCALCÉMIE SÉVÈRE CHEZ L'INSUFFISANT RÉNAL SOUS DÉNOSUMAB

Le dénosumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le RANKL (receptor activator of nuclear kappa ligand) qui entraîne l'inactivation du récepteur à ce ligand à la surface des ostéoclastes d'où une moindre résorption osseuse. Il existe sous deux formes **Prolia®**, seringue préremplie de 60mg pour injection sous-cutanée (prescription initiale par un rhumatologue, renouvellement possible par médecin généraliste) et **Xgéva®** (flacon de 120mg pour injection sous-cutanée, prescription réservée aux rhumatologues et aux oncologues pour un traitement dans le cadre de tumeurs solides avec métastases osseuses et de tumeurs osseuses non résécables). Prolia® est indiqué dans différentes formes d'ostéoporose (post-ménopausique et chez l'homme à haut risque de fractures en association à un traitement hormono-ablatif du cancer de la prostate ou en association à une corticothérapie systémique prolongée chez les patients à haut risque de fractures), à la posologie de 60mg tous les 6 mois par voie sous-cutanée.

L'agence américaine du médicament (FDA) vient de diffuser une information destinée aux prescripteurs et aux patients sur le risque sous dénosumab de survenue d'**hypocalcémies pouvant être sévères chez les patients présentant une insuffisance rénale avancée et plus particulièrement chez les patients hémodialysés** (1).

Cette information sera ajoutée aux USA sur les conditionnements du produit avec des recommandations sur sa bonne utilisation avec les règles d'un suivi étroit de la calcémie apparaissant au niveau du

RCP (ainsi qu'au niveau des notices destinées aux patients). La FDA a en effet enregistré entre 2010 et 2021, 25 cas d'hypocalcémies sévères (avec troubles du rythme cardiaque, troubles confusionnels, convulsions, spasmes et faiblesse musculaires) imputés au dénosumab.

Ce risque d'hypocalcémie pouvant être sévère a été illustré par des cas notifiés en pharmacovigilance et/ou publiés comme une série de 58 cas issus des données nationales de pharmacovigilance évalués au niveau du CRPV et du Service de Néphrologie du CHU d'Amiens et présentés à un congrès de néphrologie (2). Quarante six de ces cas (dont une majorité sous Xgéva®120mg) étaient classés graves dont 4 d'entre eux d'évolution fatale. Un cinquième de ces patients seulement n'étaient pas insuffisant rénal.

Deux publications très récentes précisent les conditions de survenue de ces hypocalcémies. L'une d'entre elles publiée en février 2024 (3) et concernant le suivi de 1096 injections chez 242 patients pour lesquels des résultats de calcémie pré- et post-injection étaient retrouvés. Dans 6,3% des cas, il était retrouvé une hypocalcémie post-injection sévère (<1,05mmol/L) dans 1,1% de l'ensemble des cas. L'effet survenait entre 2 et 10 semaines après l'injection. Les facteurs de risque identifiés étaient le sexe masculin, l'existence d'une insuffisance rénale sévère et dans les résultats d'examen biologiques pré-injection l'existence d'une hypocalcémie préalable, d'une hypomagnésémie, d'une hypophosphorémie et/ou d'un déficit en vitamine D.

Par contre, il n'était pas retrouvé de risque pouvant être majoré en fonction de l'âge ou de l'ancienneté du traitement.

La seconde (4) publiée peu avant a été menée chez 59000 patients canadiens chez qui avait été instauré un traitement par dénosumab. Le risque d'hypocalcémie était de 0,6 % pour l'ensemble des patients et était particulièrement élevé chez les insuffisants rénaux sévères (débit de filtration glomérulaire < 15 mL/min), 24,1% et chez les patients hémodialysés (14,9%).

Il importe d'être conscient de ce risque qui peut avoir des conséquences graves. Il convient de prendre en compte l'existence d'une insuffisance rénale, de surveiller étroitement la calcémie de ces patients en la vérifiant avant l'injection et de la reconstrôler dans les 2 à 10 semaines après celle-ci. Pour rappel, autre risque associé au traitement par dénosumab, celui de fractures vertébrales à l'arrêt du traitement, d'où la nécessité d'un relais par un bisphosphonate.

(1) US Food and Drugs Administration. FDA adds boxed warning for increased risk of severe hypocalcemia in patients with advanced chronic kidney disease taking osteoporosis medicine Prolia (denosumab). 19/01/2024.

(2) Dobosziewicz H, Masmoudi K, Gras V, Choukroun G. Hypocalcémie après dénosumab chez le patient insuffisant rénal, données des registres de pharmacovigilance (3^{ième} congrès de la Société Francophone de Néphrologie, de Dialyse et Transplantation). *Néphrol Ther* 2018; 14:283.

(3) Spangeus A et al. Prevalence of denosumab-induced hypocalcemia: a retrospective observational study with ionized calcium post-injection *Osteopor Int* 2024; 35: 173-180

(4) Cowan A et al. Hypocalcemia risk of denosumab across the spectrum of kidney disease: a population-based cohort study *J Bone Miner Res* 2023; 38: 650-658.

VI - ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES DES INHIBITEURS D'ACÉTYLCHOLINESTÉRASE RÉSULTANT D'UN EFFET AU NIVEAU DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Une revue des données disponibles dans la littérature et une méta-analyse portant sur 48 essais thérapeutiques (22 845 patients) a eu pour objectif de mieux décrire ces effets indésirables (1). Ces médicaments, rivastigmine (Exélon®...), donépézil (Aricapt®...) et galantamine (Réminyl®...) ont une AMM européenne dans les formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer, ainsi que pour la rivastigmine, dans le traitement des démences associées à la maladie de Parkinson.

Ces médicaments améliorent la transmission cholinergique en ralentissant la dégradation de l'acétylcholine libérée par les neurones cholinergiques. La rivastigmine a par ailleurs des effets inhibiteurs sur la butyrylcholinestérase et la galantamine, un effet de modulation allostérique au niveau des récepteurs cholinergiques, ce qui renforce à leur niveau l'effet de stimulation cholinergique. Au niveau du système nerveux central, l'acétylcholine intervient dans la régulation de plusieurs fonctions comme l'humeur, l'anxiété, le sommeil, l'appétit, d'où le risque de survenue d'anorexie, d'insomnie, de confusion, d'agitation, de dépression qui peuvent s'ajouter à d'autres effets indésirables résultant de

la stimulation cholinergique (bradycardie, diarrhée, nausées, vomissements...).

Cette étude retrouve un risque significatif sous inhibiteurs d'acétylcholinestérase versus placebo d'anorexie (x par 2,93), d'insomnie (x par 1,55) et de dépression (x par 1,59). Les troubles de l'appétit ont été retrouvés plus fréquents avec les plus fortes doses qu'avec les plus faibles. En analyse par sous-groupes, le risque d'insomnie est retrouvé plus fréquent sous donépézil que sous galantamine.

Ces données sont à prendre en considération (comme d'autres moins bien documentées comme la survenue possible d'agressivité, d'hallucinations, d'agitation...) ainsi que l'efficacité au mieux modeste qui a justifié l'avis négatif de l'HAS sur ces 3 médicaments de même que pour la mémantine (Ebixa®...) d'où leur déremboursement en 2018.

Bittner R et al. Psychiatric adverse events of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease and Parkinson's dementia: systematic review. *Drugs Aging* 2023 ; 40 : 953-964.
<https://doi.org/10.1007/s-40266-023-01065-x>.

VII - RISQUE HEMORRAGIQUE ET ASSOCIATION ANTIDEPRESSEURS ET ANTICOAGULANTS

Comme cela avait été évoqué dans le Vigipharm Amiens de février 2023, l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) comme fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, citalopram, escitalopram, *etc.* peut être responsable de la survenue de saignements.

Ce risque est la conséquence du mécanisme d'action de ces médicaments antidépresseurs. Il résulte en effet d'une altération de l'agrégation plaquettaire qui est la conséquence de la diminution des taux intraplaquettaires de sérotonine qui sera de ce fait libérée en moindre quantité pour se fixer sur les récepteurs 5HT_{2A}.

La majoration du risque de saignement lié à l'utilisation de ces antidépresseurs chez les patients recevant des médicaments antithrombotiques est discutée dans la littérature. Une étude de pharmaco-épidémiologie a été réalisée au niveau du CRPV de Toulouse (1) en utilisant les données de Vigibase, la base de données de pharmacovigilance de l'OMS. Cette étude de disproportionnalité portait sur les cas enregistrés dans cette base entre le 01/01/2000 et le 31/10/2022 comme « saignements » de différents types chez des patients traités par antithrombotiques (antivitamines K, inhibiteurs directs de facteur X, inhibiteurs directs de thrombine, antiagrégants plaquettaires ou héparines) en l'absence ou en association à un antidépresseur, soit ISRS, soit un inhibiteur non sélectif de la recapture de monoamines (sérotonine et noradrénaline).

Le but de l'étude était d'évaluer si l'association d'un antidépresseur inhibiteur sélectif ou non de la recapture de sérotonine pouvait ou non augmenter le risque de saignement associé à la prise d'un antithrombotique. 235 813 cas correspondant à un effet indésirable hémorragique sous traitement antithrombotique et/ou antiagrégant, dont l'intensité enregistrée était « sévère », ont fait l'objet de l'analyse de disproportionnalité. Il résulte de celle-ci la mise en évidence d'une majoration significative des saignements sous ISRS en association à un traitement anticoagulant oral direct (+49% par rapport à la prise de ce dernier sans prise associée d'un antidépresseur), ceci plus particulièrement chez les patients âgés où il est davantage associé à une hospitalisation. Il est de même mis en évidence une augmentation de 37% de ce risque avec les AVK, de 38% avec l'association à un antiagrégant plaquettaire. Il n'est par contre pas retrouvé de majoration du risque de saignement sous antithrombotique avec les antidépresseurs autres que les ISRS.

Ces résultats doivent être considérés avec précaution car reposant sur des notifications et non sur le suivi prospectif de cohortes de patients. Ils incitent néanmoins à privilégier la prise d'antidépresseurs non ISRS chez les patients recevant au long cours des médicaments antithrombotiques

Montastruc JL, Bura-Rivière A. Association of antidepressants and bleeding risk: a pharmacovigilance study Eur J. Clin Pharmacol 2024.

REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ARIPIRAZOLE (Abilify®)

Rhabdomyolyse

Chez une patiente âgée de 32 ans traitée pour épisodes maniaques liés à des troubles bipolaires, hospitalisation pour myalgies, sensations d'engourdissement des membres (sans autre symptôme associé). A l'examen, pas d'anomalie particulière hormis une tachycardie. La principale anomalie sur le plan des examens complémentaires est une élévation très importante des CPK (>

42 670 U/l pour une normale inférieure à 232) et de façon modérée des transaminases. Pas de notion de traumatisme ou d'activité physique importante. Le rôle de l'aripirazole est suspecté. Ce médicament est interrompu avec baisse rapide des CPK (1648 U/l à 6 jours) puis normalisation.

Gude J. Medication-induced rhabdomyolysis in a patient with bipolar disorder. CP [Internet]. févr 2023 [cité 19 févr 2024];22(2). Disponible sur:

<https://www.mdedge.com/p-sychiatry/article/260760/bipolar-disorder/medication-induced-rhabdomyolysis-patient-bipolar-DOI:10.12788/cp.0332>

AXITINIB (Inlyta®)

Ostéonécrose de mâchoire

Cas rapporté chez un patient âgé de 66 ans suivi au long cours pour un carcinome rénal avec métastases et d'évolution récidivante. Suite à une de ces récurrences, introduction d'un traitement par

axitinib à une dose de 2mg 2 fois par jour, inhibiteur de tyrosines kinases de VEGFR, ce qui lui confère un effet anti-angiogénique. Quatre ans plus tard, douleur au niveau des lèvres et d'une mâchoire avec écoulement purulent et dégradation des dents. Confirmation d'une ostéonécrose mandibulaire au scanner. Arrêt du traitement. Evolution favorable avec lésions séquellaires. Un seul autre cas rapporté dans la littérature avec l'axitinib. Effet indésirable bien répertorié pour d'autres médicaments ayant des effets anti-angiogéniques ainsi qu'avec d'autres médicaments ayant des effets sur la résorption osseuse comme les bisphosphonates et le dénosumab. *Martin S. et al. Osteonecrosis of the jaw with axatinib. 2023;(78):764-766.*

CEFTRIAZONE (Rocéphine®,...)

Hépatite cytolytique

Cas rapporté chez une patiente âgée de 75 ans présentant une polyarthrite rhumatoïde traitée pour une infection des tissus prévertébraux. Au 3ème jour de traitement, élévation marquée des transaminases et très discrète des phosphatases alcalines. Evolution favorable à l'arrêt du traitement. Les effets indésirables hépatiques de la ceftriaxone correspondent plutôt à des atteintes cholestatiques (pseudo-lithiase par précipitation intravésiculaire de ceftriaxone).

Vincent ML et al. 75-Year-Old Woman With Deranged Liver Enzymes. Mayo Clinic Proceedings. Mai 2023;98(5):784-788.

DOI:10.1016/j.mayocp.2022.09.021

COTRIMOXAZOLE (Bactrim®,...)

Pancréatite aiguë

Cas rapporté chez un patient âgé de 64 ans ayant reçu une semaine avant une transplantation rénale en association avec un traitement immunosuppresseur du cotrimoxazole (sulfaméthoxazole/triméthoprime) dans un but de prévention d'infection à *Pneumocystis jirovecii*. Le jour prévu pour la transplantation, douleur épigastrique sévère. Diagnostic alors posé de pancréatite aiguë confirmée par des taux très élevés d'amylase et de lipase et par imagerie. Arrêt du traitement. Rôle du cotrimoxazole confirmé par test de transformation lymphocytaire. Transplantation rénale ensuite réalisée après évolution pancréatique favorable cette fois sans prophylaxie d'infection à *Pneumocystis jirovecii*. Deux mois plus tard, pneumopathie liée à ce germe. Reprise d'un traitement par cotrimoxazole suivie 5 jours plus tard d'une augmentation des taux d'amylase et de lipase. *Lee H. et al. Acute pancreatitis after trimethoprim/sulfamethoxazole exposure during desensitization for kidney transplantation. Kidney Research and Clinical Practice. sept 2023;42(5):662-665.*

MIRTAZAPINE (Norset®,...)

Hypertension intracrânienne

Cas rapporté chez une patiente âgée de 18 ans, sans notion de prise de poids (qui

peut favoriser la survenue d'hypertension intracrânienne) chez qui sont survenus des épisodes de céphalées lancinantes parfois associées à des nausées et vomissements et à une gêne visuelle. Pas d'antécédent médical particulier hormis des troubles dépressifs pour lesquels a été instauré un traitement par mirtazapine 6 mois plus tôt, 30mg/j les 5 premiers mois puis, depuis 1 mois 45mg/j. Le bilan ophtalmologique faisait état d'oedème papillaire avec signes hémorragiques. Bilan neurologique sans particularité. Pression élevée du LCR à la PL. Pas d'anomalie à l'analyse du LCR. Arrêt de la mirtazapine et mise sous acétazolamide. Evolution alors favorable. Pas d'autre cas dans la littérature sauf un cas d'oedème papillaire.

Kubinec CJ et al. Drug-induced intracranial hypertension due to mirtazapine: case report and literature review. Canadian Journal of Ophthalmology.

Déc 2023;S0008418223003733.

DOI:10.1016/j.jcjo.2023.11.014