

# 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 – CONSULTATION DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE 2

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

- A. DRESS syndrome et céfotaxime 2
- B. Risque hépatotoxique de l'olaparib (Lynparza®) 2
- C. Hyperkaliémie et amphotéricine B liposomale (Ambisome®, Abelcet®) 2
- D. Mise en garde de la FDA sur le risque associé à l'utilisation du paracétamol à doses excessives 3
- E. Risque d'effets indésirables cutanés sévères avec l'adagrasib (Krazati®) 3
- F. Suicides et idées suicidaires sous finastéride. Mise à jour aussi du RCP au Canada. 3
- G. Pas de risque avéré selon le PRAC d'hémorragies post-ménopausiques avec les vaccins à ARN messenger anti-Covid. 3

II – MÉDICAMENTS ET PERSONNES AGÉES : UNE PROBLÉMATIQUE CROISSANTE 4

III – LES MÉDICAMENTS POUVANT ÊTRE RESPONSABLES DE SYNDROME SÉROTONINERGIQUE 4

IV – DONNÉES ACTUELLES CONCERNANT LE RISQUE OTOTOXIQUE DES MACROLIDES (ET D'AUTRES MÉDICAMENTS) 5

V – MÉDICAMENTS POUVANT ÊTRE À L'ORIGINE DE LEUCOENCEPHALOPATHIE MULTIFOCAL PROGRESSIVE (LEMP) 6

VI – LE PAXLOVID®, DONNÉES RÉCENTES CONCERNANT SA SÉCURITÉ D'EMPLOI 7

VII – RISQUE HÉMORRAGIQUE ET ASSOCIATION ANTIDÉPRESSEURS ISRS ET ANTICOAGULANTS ORAUX (suite) 8

VIII – PROGESTATIFS ET MÉNINGIOMES INTRACRANIENS : PUBLICATION DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE MENÉE SUR LES DONNÉES DE L'ASSURANCE-MALADIE 8

IX – EFFICACITÉ ET SÉCURITÉ D'EMPLOI DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS CHEZ LES DIALYSÉS : UNE APPROCHE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIQUE 9

REFLETS DE LA LITTÉRATURE 10

**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 – 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](mailto:pharmacovigilance@chu-amiens.fr)  
ou [pharmaco.vigilance@chu-amiens.mssante.fr](mailto:pharmaco.vigilance@chu-amiens.mssante.fr)

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

### A. DRESS syndrome et céfotaxime

L'EMA (Agence Européenne du Médicament) vient de confirmer les conclusions du Comité de Pharmacovigilance Européen (PRAC) et inscrit le DRESS syndrome au niveau des effets indésirables du céfotaxime, en plus des effets indésirables cutanés sévères déjà au RCP (PEAG, syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell). Par ailleurs, des compléments seront apportés au niveau de la notice patient.

European Medicines Agency (EMA) Cefotaxime – Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Internet Document : 5 Feb 2024. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-january-2024-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-january-2024-prac-meeting_en.pdf).

### B. Risque hépatotoxique de l'olaparib (Lynparza®)

Le Comité de Pharmacovigilance Européen (PRAC) a validé le risque d'hépatite et d'élévation des transaminases avec l'olaparib (inhibiteur des

enzymes PARP indiqué dans le traitement d'entretien de différents types de cancer). La survenue d'anomalies du bilan hépatique justifie l'interruption du traitement.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-3-6-july-2023-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-3-6-july-2023-prac-meeting_en.pdf)

### C. Hyperkaliémie et amphotéricine B liposomale (Ambisome®, Abelcet®)

Comme déjà signalé dans le VigipharmAmiens de janvier 2024, l'EMA vient de confirmer les conclusions du PRAC et recommande l'inscription de ce risque dans le RCP européen de l'amphotéricine B liposomale injectable indiquée essentiellement dans le traitement des mycoses systémiques opportunistes. Dans le RCP, figurera donc la possibilité de survenue d'hyperkaliémies (dont des cas ont été à l'origine de troubles du rythme et d'arrêts cardiaques).

La plupart de ces cas sont survenus chez des patients insuffisants rénaux ou après apport de potassium chez des patients ayant préalablement une hy-

pokaliémie. La nécessité d'un suivi de la fonction rénale et de la kaliémie avant et sous traitement sera soulignée.

EMA. Amphotericin B – Hyperkalaemia Internet Document: 5 Feb 2024. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-recommendations-signals-adopted\\_-\\_8-11-january-2024-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-recommendations-signals-adopted_-_8-11-january-2024-prac-meeting_en.pdf).

#### **D. Mise en garde de la FDA sur le risque associé à l'utilisation du paracétamol à doses excessives**

---

La FDA rappelle les risques liés à une surconsommation de paracétamol présent aux USA dans un très grand nombre de spécialités disponibles sans ordonnance pour le traitement de la fièvre et de la douleur. Sont rappelés les symptômes associés à un surdosage (nausées, vomissements, douleurs abdominales, ictère,...). Il est par ailleurs précisé que le surdosage peut être asymptomatique. Le risque du recours à une transplantation hépatique est rappelé dans les cas très graves ainsi que celui d'une possible évolution fatale.

Il est souligné l'absolue nécessité de respecter les doses recommandées et de ne pas associer deux médicaments qui contiennent chacun du paracétamol.

FDA. Don't overuse acetaminophen. Internet document. 1 Feb 2024. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-overuse-acetaminophen>.

#### **E. Risque d'effets indésirables cutanés sévères avec l'adagrasib (Krazati®)**

---

Une alerte a été diffusée par l'ANSM à propos d'un risque d'accident toxique cutané potentiellement sévère avec l'adagrasib qui est, de façon récente, disponible dans le cadre d'une autorisation à titre compassionnel dans le cancer du poumon non à petites cellules (chez les patients ayant un tel cancer à un stade avancé avec mutation KRAS G12C).

Parmi ces réactions cutanées sévères un cas de syndrome de Lyell d'évolution fatale a été rapporté.

Nécessité d'un arrêt immédiat en cas de suspicion de syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell ou de lésions bulleuses.

ANSM. Lettre aux professionnels de santé : Adagrasib : risque potentiel d'effets indésirables cutanés sévères. 09/01/2024.

#### **F. Suicides et idées suicidaires sous finastéride. Mise à jour aussi du RCP au Canada.**

---

Le finastéride est un inhibiteur de 5- $\alpha$  réductase indiqué dans l'alopecie androgénétique dans sa forme à 1mg (Propecia® et génériques), et dans sa forme à 5mg (Chibro-Poscar® et génériques) dans le traitement des symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Depuis 2017, la notion d'un risque de dépression, suicide, idées suicidaires (rares) a été ajouté au RCP de ce médicament en France (avec récemment un message d'alerte sur les boîtes). Santé Canada vient d'ajouter ce risque et les mises en garde et précautions d'emploi dans les monographies des 2 formes de finastéride.

Santé Canada. Health Canada. Propecia (finastéride 1mg) et Proscar (finastéride 5mg). Infovigilance sur les produits de santé. 25 janvier 2024.

#### **G. Pas de risque avéré selon le PRAC d'hémorragies post-ménopausiques avec les vaccins à ARN messenger anti-Covid.**

---

Le PRAC (Comité Européen de Pharmacovigilance) a communiqué lors de sa dernière réunion en mars sur le risque d'hémorragies post-ménopausiques qui pourraient être associées aux vaccins à ARN messenger anti-Covid 19 (Cominarty et Spikevax). Après examen des données de la littérature et des notifications spontanées de pharmacovigilance, le PRAC a conclu que les preuves étaient insuffisantes pour établir un lien de cause à effet.

Nous avons évoqué précédemment le risque d'hémorragies menstruelles dans les 1 à 3 mois après la primo-administration de ces vaccins qui apparaissait avéré comme confirmé dans l'étude cas-témoins d'EPI-PHARE.

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). 4-7 mars 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-4-7-march-2024>.

## II – MÉDICAMENTS ET PERSONNES AGÉES : UNE PROBLÉMATIQUE CROISSANTE

Cette problématique est, comme le souligne le Professeur BEGAUD de Bordeaux, un défi de plus en plus important, ceci pour de nombreuses raisons (1).

Tout d'abord, la **proportion de personnes âgées** de plus de 65 ans (limite classique qu'il conviendrait de faire évoluer à des niveaux plus élevés) augmente de façon nette, actuellement de 14,2 millions de personnes sur les 67 millions de la population en France en 2018 dont 6,6% âgées de plus de 75 ans. Il en est de même pour le **nombre de médicaments** que prennent ces patients, qui augmente de façon régulière avec une prévalence d'utilisation au long cours d'au moins 5 médicaments (23,7%) différents utilisés de façon chronique chez les plus de 75 ans (âge moyen 76,2 ans) d'après des données extraites du système national d'assurance maladie (2).

Cette évolution s'explique en partie par l'**augmentation avec l'âge, des pathologies** mais aussi par le **traitement plus systématiquement médicamenteux** de différents symptômes qui pouvaient aussi bénéficier d'autres types de prises en charge, avec pour exemple l'utilisation de benzodiazépines pour les troubles du sommeil, ces médicaments pouvant être chez ces patients responsables de chutes, de troubles cognitifs....

Ces considérations doivent faire discuter le caractère approprié ou non des prescriptions médicamenteuses.

Les effets indésirables médicamenteux représentent **une part importante des causes d'hospitalisation des personnes âgées**, 8,4% en France selon les résultats de la dernière évaluation du suivi de cette problématique par l'équipe de M-L. Laroche (CRPV de Limoges) (3).

Il convient néanmoins de tenir compte du **bénéfice attendu** d'un traitement médicamenteux pour le traitement de pathologies à haut risque chez la personne âgée comme l'exemple en a été donné pour la vaccination anti-Covid.

Toutes ces considérations sont à prendre en compte et justifient une **prescription adaptée au rapport bénéfice-risque**, à la **bonne adaptation des schémas thérapeutiques** en tenant compte des doses/durées de traitement, de **l'information des patients et de leurs proches** pour un respect des modalités de traitement, des signes pouvant faire évoquer un risque de toxicité...

(1) Bégaud B. et al. Drugs and the elderly : a complex interaction therapy. 2023 ; 78 : 559-563. <https://DOI: 10.1016/j.therap.2023.01.003>

(2) Guillot J. et al. Chronic polypharmacy at all age : a population-based drug utilization study. *Fundam Clin. Pharmacol.* 2022 ; 36 : 405-413.

(3) Laroche M-L. et al. Incidence and preventability of hospital admissions for adverse drug reactions in France : a prospective observational study (Iatostat). *Br J Clin Pharmacol.* 2023 ; 89 : 390-400.

## III – LES MÉDICAMENTS POUVANT ÊTRE RESPONSABLES DE SYNDROME SÉROTONINERGIQUE

Le syndrome sérotoninergique correspond aux conséquences d'une hyperstimulation des récepteurs à la sérotonine du fait de concentrations excessives de ce médiateur au sein des synapses du système nerveux central. Ce syndrome peut survenir du fait du mécanisme d'action de certains médicaments et drogues, en particulier, les inhibiteurs de la mono-amino-oxydase (IMAO) et avec des médicaments qui inhibent la recapture de sérotonine que ce soit de façon spécifique (ISRS) ou non (IRSN).

La survenue d'un tel syndrome est rare mais doit être prise en considération car potentiellement sévère avec possibilité d'évolution fatale.

Ce syndrome associe trois types de symptômes :

- des troubles **neuromusculaires** : tremblements, hyper-réflexie, troubles de la coordination motrice, spasmes musculaires, myoclonies,
- des troubles du **système nerveux autonome**: mydriase, hyper-transpiration, frissons, tachycardie, tachypnée, hyperthermie,
- troubles de l'**état mental**: agitation, excitation, confusion, délires.

Ces troubles surviennent de façon brutale généralement dans les 24 heures qui suivent l'augmentation de dose ou l'ajout d'un médicament sérotoninergique.

Une étude récente, la première visant à objectiver le niveau de risque de syndrome sérotoninergique vient d'être publiée (1). Elle se base sur l'analyse des cas notifiés par le système US de pharmacovigilance géré par la FDA (FAERS). 8997 cas y ont été enregistrés entre 2002 et 2022. Deux classes thérapeutiques sont associées au risque le plus fort, les IMAO (rapport de risque de 46) et les ISRS avec un rapport de 31 (les 3 les plus à risque dans cette étude étant la fluvoxamine, la fluoxétine et l'escitalopram).

En considérant le risque par principe actif, on retrouve pour les médicaments utilisés en France, classés dans les 10 premiers médicaments en cause dans cette étude : le moclobémide (IMAO A, Moclamine®), l'oxitriptan ou L-5 hydroxytryptophane précurseur de la sérotonine (Lévotonine® ayant une indication dans les myoclonies post-anoxiques) et le linézolide (Zyvoxid®, antibiotique de la famille des oxazolidinones IV ou oral).

Les autres médicaments pouvant être à l'origine de syndromes sérotoninergiques et retrouvés dans le cadre de cette étude sont :

- des opioïdes : tramadol, codéine, fentanyl, oxycodone, dextrométhorphan utilisé comme antitussif, méthadone,
- des IRSN comme la venlafaxine, la duloxétine...
- des antidépresseurs tricycliques,

-des antiémétiques antagonistes 5HT3 comme l'ondansétron (Zophren®...), l'antagonisme des récepteurs 5HT3 pouvant être à l'origine d'une majoration des taux intra-synaptiques de sérotonine qui va stimuler d'autres récepteurs à la sérotonine,

-des triptans, antimigraux qui sont des agonistes sérotoninergiques sélectifs des récepteurs 5HT1B/1C.

Ces médicaments peuvent être en cause en cas de doses excessives ou d'associations à d'autres médicaments à potentiel sérotoninergique.

Exemple : le linézolide comporte des associations contre-indiquées (IMAO, antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de recapture de sérotonine, triptans).

Il faut ajouter à cette liste les amphétamines qui libèrent très rapidement de grandes quantités de sérotonine (cas rapportés en particulier avec l'ecstasy).

Elli C et al. Serotonin syndrome: a pharmacovigilance comparative study of drugs affecting serotonin levels. Eur J Clin Pharmacol 2024; 80: 231-7

#### IV – DONNÉES ACTUELLES CONCERNANT LE RISQUE OTOTOXIQUE DES MACROLIDES (ET D'AUTRES MÉDICAMENTS)

Une vaste revue de données de la littérature et méta-analyse portant sur des données tirées de l'analyse d'essais cliniques et d'études observationnelles de pharmacologie a été publiée en 2023 (1).

13 études ont été retenues pour cette analyse ayant comme critères d'évaluation, les termes suivants : perte d'audition, acouphènes, ototoxicité survenues après prise d'un antibiotique de la classe des macrolides avec comparaison versus placebo ou antibiotique d'une autre classe.

Les données portaient sur plus d'un million de patients (267 546 patients traités par macrolides versus 857 089 patients contrôlés sous placebo ou recevant un autre type d'antibiotique).

Le risque d'ototoxicité apparaît majoré de 25% (IC 95% de l'odds ratio 1,07 – 1,47).

Le niveau de risque apparaît plus élevé pour les données d'études cliniques randomisées que pour

celles provenant d'études pharmaco-épidémiologiques, ce qui est en faveur de la réalité des conclusions de l'étude.

Ces résultats confirment le potentiel d'ototoxicité de cette classe thérapeutique.

En 2020, avaient été publiés les résultats d'une étude menée sur les notifications de cas d'ototoxicité dans la base de données de pharmacovigilance des CRPV en France (étude cas - non cas par rapport aux autres notifications) (2).

Sur les 550 cas analysés, il avait été conclu que 68 médicaments avaient un risque significatif d'ototoxicité. Ceux-ci appartenaient pour 240 cas à la classe des médicaments anti-tumoraux, 182 à celle des anti-infectieux dont les macrolides, 42 des immunosuppresseurs, 26 des diurétiques de l'anse et 26 des analgésiques salicylés.

Un signal potentiel était retrouvé pour l'azacytidine, certains vaccins, la néviparine, des immunosuppresseurs comme le léflunomide utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde, certaines biothérapies...

L'analyse de l'ensemble de la littérature permet de considérer que les principales classes thérapeutiques pouvant comporter un risque d'ototoxicité cochléaire et/ou vestibulaire (3) sont :

- des **anti-inflammatoires** dont l'aspirine, l'ibuprofène, l'indométacine, le piroxicam, le naproxène,
- des **médicaments anti-tumoraux**, essentiellement le **cisplatine** (survenue d'acouphènes, pertes auditives portant sur les aigus mais aussi sur les autres fréquences en cas de traitements prolongés ou répétés) ainsi que (à un moindre degré) carboplatine, vinblastine, vincristine, bléomycine, méthotrexate,...
- les **diurétiques de l'anse**, furosémide et bumétamide,
- des **antibiotiques autres que les macrolides**, les aminosides surtout, mais également la minocycline, la polymyxine B, la vancomycine,
- et d'**autres médicaments** comme ceux utilisés dans les troubles de l'érection (sildénafil, tadalafil), le protoxyde d'azote, les bisphosphonates, l'acide valproïque...

Les principaux facteurs de risque d'ototoxicité médicamenteuse sont les fortes doses de ces médicaments et/ou une administration rapide, l'association de plusieurs médicaments potentiellement ototoxiques, les âges extrêmes, une déshydratation, une insuffisance rénale...et l'exposition au bruit.

- (1) Shim SR et al. Increased risk of hearing loss with macrolide use : a systematic review and meta-analysis. Scientific reports 2024; 14:183. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50774-1>
- (2) Favrelière S et al Drug-induced hearing loss: a case/non case study in the French pharmacovigilance database Fund Clin Pharmacol 2020 ; 34: 397-407. <https://doi.org/10.1111/fcp.12533>
- (3) Réseau français des CRPV. Médicaments et troubles de l'audition rfcprv.fr/perte-daudition-dorigine.medicamenteuse.

## V – MÉDICAMENTS POUVANT ÊTRE À L'ORIGINE DE LEUCOENCEPHALOPATHIE MULTIFOCALE PROGRESSIVE (LEMP)

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une affection démyélinisante qui résulte d'une activation d'un virus appelé virus JC (du fait du nom du premier patient chez qui il a été identifié en 1971, John Cunningham).

L'activation de ce virus présent dans l'organisme de nombreuses personnes intervient à la suite d'une dépression de l'immunité cellulaire. La LEMP a d'abord été rapportée chez des patients présentant une immunodéficience acquise (SIDA) par infection VIH, puis l'a été chez des patients atteints de maladies lymphoprolifératives (dont maladie de Hodgkin, leucémies lymphoïdes chroniques) ou recevant pour d'autres raisons un traitement immunosuppresseur.

La démyélinisation au niveau du système nerveux central en sous-cortical est à l'origine de déficits neurologiques multifocaux, ces atteintes étant d'évolution le plus souvent fatale dans les 9 mois.

Il s'agit initialement de l'apparition d'une maladresse, de troubles de la parole, d'une hémiparésie, d'une hémianopsie, de crises convulsives. Le diagnostic est confirmé par IRM puis par la mise en évidence de l'ADN du virus JC dans le LCR du patient.

Une méta-analyse qui visait à identifier des médicaments pouvant être responsables de LEMP vient d'être publiée. Celle-ci porte sur l'analyse de 103 études publiées jusqu'en mai 2022 de suivi de patients avec mise en évidence de cas de LEMP et excluant les patients traités présentant une infection VIH ou une pathologie maligne.

Une incidence très faible est retrouvée dans cette étude chez des patients recevant un médicament ayant des propriétés immunosuppresseuses. Quelques très rares cas ont été retrouvés (mais sans caractère significatif) avec des médicaments utilisés dans la sclérose en plaques : glatiramère (Copaxone®), fingolimod (Gilénia®), diméthylfumarate (Tecfidera®). Seulement deux médicaments ont été retrouvés pouvant être significativement associés à l'apparition d'une LEMP. Il s'agit du rituximab (Mabthera®,...) mais avec une incidence retrouvée très faible (0,01 cas pour 100 personnes traitées en moyenne pendant 23,5 mois) et le natalizumab (Tysabri®).

Le seul médicament ressortant dans cette étude comme pouvant induire une LEMP de façon réellement significative est le Tysabri® avec pour les 41 études de suivi de l'utilisation de ce médicament,

0,33 cas/100 patients pour un suivi moyen avec ce traitement de 44 mois.

L'incidence des cas est nettement plus faible chez des patients chez qui étaient évalués des schémas d'administration avec allongement de l'intervalle de temps entre les perfusions.

Cette étude confirme le risque de LEMP déjà connu avec ce médicament (pour lequel l'ANSM a défini des règles de bon usage) et fixe le niveau potentiel de son incidence.

L'ANSM a diffusé en 2021 des mesures de réduction du risque de LEMP avec recherche avant traitement puis tous les 6 mois d'anticorps anti-virus JC, suivi IRM annuel en cas de symptômes possiblement évocateurs... et information du patient (plusieurs formulaires).

Ce risque est retrouvé avec d'autres médicaments ayant des propriétés immunosuppressives et étant utilisés dans le traitement de la sclérose en plaques mais avec une incidence très faible.

Une des limites de cette étude est que les patients traités par immunosuppresseurs pour des pathologies malignes (qui, par eux-mêmes, peuvent être responsables de LEMP) ont été exclus de l'analyse, un risque de LEMP lié à ces traitements pouvant en effet s'ajouter à celui lié à l'indication de ceux-ci.

Rindi LV et al. Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) : a systematic review and meta-analysis . Drug Safety on-line 07 february 2024. <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01383-4>.

## VI – LE PAXLOVID®, DONNÉES RÉCENTES CONCERNANT SA SÉCURITÉ D'EMPLOI

Le Paxlovid® correspond à l'association de **nirmatrelvir**, inhibiteur sélectif de l'enzyme protéase 3C-like dont l'action est de bloquer la réplication du SARS-Cov2, utilisé pour réduire puissamment la progression vers une forme grave de COVID et de **ritonavir** utilisé comme inhibiteur de CYP 450 pour augmenter les concentrations de nirmatrelvir (association indiquée chez les patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie). Une mise en garde récente était justifiée par un risque très important d'interactions médicamenteuses, en particulier avec des immunosuppresseurs à marge thérapeutique étroite. **Les immunosuppresseurs plus particulièrement concernés par ce risque sont les inhibiteurs de calcineurine** (ciclosporine, tacrolimus) **et les inhibiteurs de mTOR** (évérolimus, sirolimus). Des cas graves avec, pour certains une **évolution fatale** (en particulier avec le **tacrolimus**) ont été, en effet, rapportés (1, 2).

La SFPT (3) a émis à ce sujet des recommandations tout en considérant que ce risque d'interactions ne doit pas constituer un frein à l'utilisation de ce médicament chez les patients pouvant en tirer profit. Il doit alors être envisagé selon les cas, une interruption transitoire ou une adaptation posologique du traitement immunosuppresseur pris de façon chronique pendant les 5 jours du traitement par Paxlovid®. Un avis peut être pris alors auprès du CRPV, du service de pharmacologie clinique ou du laboratoire de pharmacologie biologique. Un tableau dont la dernière mise à jour date du 22/03/2024 liste les contre-indications et adaptations justifiées par le traitement.

Une publication récente (4) a par ailleurs listé les effets indésirables graves notifiés à la pharmacovigilance (analyse des 228 déclarations enregistrées en France de janvier à début décembre 2022). Les conséquences d'interactions médicamenteuses représentaient 30 cas concernant essentiellement les immunosuppresseurs. Les autres effets indésirables étaient des élévations tensionnelles transitoires, des troubles confusionnels aigus, des insuffisances rénales aiguës autres que celles liées à des interactions médicamenteuses et des réactions cutanées.

- (1) ANSM. Retour d'information sur le PRAC de février 2024 (5-8 février). Avis du PRAC. 19/02/2024.
- (2) ANSM. Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) : rappel des interactions médicamenteuses avec certains immunosuppresseurs notamment le tacrolimus peuvent être fatales. 21/03/2024.
- (3) Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique. Recommandations thérapeutiques dans le cadre d'associations de médicaments avec le nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid). 29/02/2024.
- (4) Bihan K. et al. Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) : French pharmacovigilance survey 2022. *Thérapie* 2023 ; 78 : 531/47.

## VII – RISQUE HÉMORRAGIQUE ET ASSOCIATION ANTIDÉPRESSEURS ISRS ET ANTICOAGULANTS ORAUX (suite)

Il avait été fait état dans le dernier numéro de *VigipharmAmiens* (février-mars 2024) d'une étude de pharmaco-épidémiologie très récemment publiée par l'équipe de pharmacovigilance de Toulouse (1), qui confirmait le risque accru de saignement pouvant résulter de l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et de médicaments oraux à visée antithrombotique (AVK, AOD, antiagrégants plaquettaires).

Les résultats d'une autre étude pharmaco-épidémiologique réalisée presque simultanément au Canada viennent d'être publiés (2). Contrairement à l'étude toulousaine basée sur l'analyse de cas ayant fait l'objet de notifications, cette étude reposait sur des données recueillies lors d'un suivi **prospectif** de cohortes de patients (approche moins à risque de biais de confusion). Les données de cette base étaient recueillies en soins primaires par un peu plus de 2000 médecins généralistes britanniques (Clinical Practice Research Datalink).

Pour la présente étude, ont été sélectionnés 331 305 patients (d'âge moyen 73,7 ans) chez qui venait d'être posé un diagnostic de fibrillation auriculaire apparue entre 1998 et 2021, diagnostic justifiant la mise en route d'un traitement antithrombotique oral par l'un des AOD suivants, apixaban, édoxaban, rivaroxaban ou par l'AVK warfarine. Après un suivi moyen de 4,6 ans, un peu plus de 42 000 patients ont été sélectionnés sur le fait qu'ils avaient dû être hospitalisés pour hémorragie majeure. Ces patients ont été ensuite appariés (en fonction de leur âge, de leur sexe, de leur date d'entrée dans la cohorte et de la durée de leur suivi) à 156 641 patients (contrôles) n'ayant pas présenté

de complication hémorragique majeure. Il était mis en évidence une **majoration de 33% du risque de survenue d'accident hémorragique majeur** (hémorragies intracrâniennes, digestives en particulier), si le traitement anticoagulant oral était **associé à la prise d'un ISRS** (par rapport à l'absence d'un tel traitement). Ce risque survient plus particulièrement au **début de l'association entre ces deux classes thérapeutiques, le risque est majoré de 74% lors des 30 premiers jours** et persistant pendant 6 mois. Il existe quel que soit l'âge, le sexe, l'existence d'antécédents ou non d'hémorragies graves, l'existence d'une maladie rénale chronique et ne semble pas être influencé par la puissance de l'ISRS.

Ces résultats confirment le risque lié à cette association médicamenteuse et peuvent inciter à privilégier la prise d'antidépresseurs non ISRS chez les patients devant recevoir des médicaments antithrombotiques oraux. Il est recommandé par les auteurs une surveillance étroite des patients au cours des 6 premiers mois d'une prise d'anticoagulants oraux si ceux-ci sont associés à la prise d'ISRS.

- (1) Montastruc J.L., Bura-Rivière A. Association of antidepressants and bleeding risk : a pharmacovigilance study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2024 ; 80 : 283-285.
- (2) Rahman A.E. et al. Concomitant use of selective serotonin reuptake inhibitors with oral anticoagulants and risk of major bleeding. *JAMA Network* 2024, 7 (3) : e243208 on-line 22 mars 2024. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2024.3208](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.3208)

## VIII – PROGESTATIFS ET MÉNINGIOMES INTRACRANIENS : PUBLICATION DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE MENÉE SUR LES DONNÉES DE L'ASSURANCE-MALADIE

L'ANSM vient de faire état de la publication dans le *British Medical Journal* (BMJ) de la publication de l'étude menée par le GIS Epi-Phare (Groupement d'Intérêt Scientifique en Epidémiologie des produits de santé dépendant de l'ANSM et de la CNAM) en collaboration avec l'APHP, sur le risque de méningiome intracrânien chez des femmes traitées par des progestatifs autres que les 3 premiers pour lesquels ce risque avait été objectivé initialement (1) : **acétate de cyprotérone** à doses supérieures ou égales à 25 mg/j, (Androcur®), **chlormadinone** (Lutéran® à 2-10 mg/j) et **nomégestrol** (Lutényl® à 3,75 – 5 mg/j).

L'étude (2) a porté sur la base des données de l'Assurance-Maladie SNDS (Système National des Données de Santé) de 108 366 femmes dont 18 061 âgées en moyenne de 57,6 ans, opérées d'un méningiome intracrânien entre le 01/01/2009 et le 31/12/2018. Les progestatifs retrouvés significativement associés lors d'une prise prolongée (plus d'un an) au risque de survenue d'un méningiome nécessitant une exérèse ont été la **médrogestone** (Colprone®), la **médroxyprogestérone injectable** (Depo Provera®) et la **promégestone** (Surges-

tone® qui n'est plus commercialisée en France depuis 2020) avec un risque multiplié respectivement par 3,49, 5,55 et 2,39.

Par contre, il n'a pas été retrouvé de majoration significative de ce risque pour la progestérone par voie orale, vaginale ou percutanée (Utrogestan® et génériques) et pour la dydrogestone (Duphas-ton®). Il en est de même pour les stérilets (DIU) au désogestrel (Mirena®, Donasert®, Kyleena® et Jaydess®). Enfin, les données sont insuffisantes pour le diénogest (Visanne® et génériques) dont le remboursement est trop récent.

En juillet 2023, les résultats initiaux de cette étude avaient justifié des recommandations (3) :

- ne prescrire la médrogestone (Colprone®) que pour les indications suivantes : saignements liés à un fibrome utérin, endométriose, mastodynie sévère,

- n'utiliser l'acétate de médroxyprogestérone (Depo Provera®) qu'en deuxième intention (comme déjà indiqué dans le RCP),
- pour les deux, surveillance par imagerie cérébrale, IRM après 1 an, puis 5 ans puis tous les 2 ans en cas de poursuite du traitement... et si signes cliniques pouvant être évocateurs, ainsi qu'avant traitement si antécédents de radiothérapie encéphalique dans l'enfance ou neurofibromatose de type 2.

(1) ANSM. Progestatifs et risque de méningiomes intracrâniens: le BMJ publie une étude épidémiologique française sur le site de l'ANSM le 29/03/2024.

(2) Roland N et al. Use of progestogens and the risk of intracranial meningioma : national case-control study. BMJ 2024; 384:e078078, doi : <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078078>.

## IX – EFFICACITÉ ET SÉCURITÉ D'EMPLOI DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS CHEZ LES DIALYSÉS : UNE APPROCHE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Les patients dialysés chroniques n'ont pas été inclus dans les essais thérapeutiques qui ont été réalisés avec les anticoagulants oraux directs (AOD) qui ont validé leurs indications notamment dans le traitement et la prévention des accidents thrombo-emboliques associés à la fibrillation auriculaire. Une étude publiée en 2020 faisait néanmoins apparaître un bénéfice du rivaroxaban versus AVK sur un critère composite associant survenue d'accidents cardiovasculaires et complications hémorragiques majeures chez des patients hémodialysés (1).

Une étude menée par des auteurs pour la plupart amiénois (pharmaco-épidémiologistes et néphrologues) vient de faire état de résultats rassurants quant à l'utilisation d'AOD chez des patients dialysés. Il s'agit d'une étude menée sur les données du registre REIN (Renal Epidemiology and Information Network) en association avec celles du Système National des Données de Santé (SNDS). L'analyse concernait des patients dialysés ayant démarré un traitement anticoagulant oral entre 01/01/2012 et 31/12/2020. Etaient analysées les informations concernant la survenue d'une part, d'accidents hémorragiques majeurs (critère de sécurité d'emploi) et d'autre part, d'événements thrombo-emboliques (critère d'efficacité). L'étude (avec un suivi moyen de 1,7 ans) a porté sur 8954 patients : 483 patients chez qui avait été instauré un traitement par AOD et 8471 par AVK, le pourcentage de patients avec mise en route d'un traitement AOD augmentant progressivement passant de 5,4% en 2012 à 12% en 2020.

Les résultats de l'étude sont rassurants. En effet, l'analyse statistique retrouvait un risque d'événements thrombo-emboliques significativement plus faible sous AOD que sous AVK (hazard ratio à 0,66 avec IC95% entre 0,46 et 0,94). Le risque de complication hémorragique majeure était également plus faible sous AOD que sous AVK, mais de façon non significative.

On peut donc considérer les AOD comme une alternative potentiellement intéressante par rapport aux AVK chez les dialysés, ceci d'autant qu'ils ne posent pas les mêmes risques d'interactions médicamenteuses et qu'ils ne nécessitent pas de prélèvements sanguins pour leur suivi thérapeutique. Les AOD n'ont cependant pas d'indication chez ces patients qui soit validée dans le cadre de leur AMM.

(1) De Vriese A.S. et al. Multicenter randomized controlled trial of vitamin K antagonist replacement by rivaroxaban with or without vitamin K2 in hemodialysis patients with atrial fibrillation: the Valkyrie Study. J Am Soc Nephrol 2020; 31: 186-96.

(2) Laville S.M., Couchoud C., Bauwens M., Vachet-Coponat H., Choukroun G., Liabeuf S. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients on chronic dialysis: a nationwide registry study. Nephrol Dial Transplant 2024, online 16 février 2024. ID: 38366954. DOI: [10.1093/ndt/gfae042](https://doi.org/10.1093/ndt/gfae042).

**ADALIMUMAB****(Humira®,....)****Péricardite constrictive calcifiante**

Cas rapporté chez une patiente âgée de 63 ans traitée pour hidrosadénite supprimée (maladie de Verneuil) sévère par cet anti-TNF $\alpha$  pendant 4 ans. Apparition d'une dyspnée depuis un an de survenue progressive. Mise en évidence après exploration incluant scanner thoracique et cathétérisme cardiaque d'une péricardite constrictive avec calcifications. Bilan étiologique négatif. Nécessité de la réalisation d'une péricardectomie chirurgicale du fait du développement d'une insuffisance cardiaque.

*Cunneen B et al. Calcific constrictive pericarditis following tumour necrosis factor-alpha inhibition. European Heart Journal - Case Reports. 1 févr 2024;8(2):ytae027. DOI:10.1093/ehjcr/ytae027*

**DRONEDARONE****(Multaq®)****Phototoxicité cutanée**

Patiente âgée de 85 ans traitée par dronedarone depuis 1 mois pour fibrillation auriculaire, hospitalisée pour éruption cutanée douloureuse avec démangeaisons apparues après exposition au soleil 3 jours plus tôt. A l'examen, aspect d'érosions, plaques, papules au niveau du visage, des extrémités des membres. Evolution favorable après arrêt du traitement.

*Taranto V et al. Dronedrone-induced phototoxic dermatitis. Int J Dermatology. déc 2023;62(12):1553-1554. DOI:10.1111/ijd.16845*

**FLUTICASONE INHALEE Syndrome de Cushing. Interactions médicamenteuses.**

Cas rapporté chez une patiente âgée de 29 ans présentant un asthme traité depuis une dizaine de mois par propionate de fluticasone en inhalation. Elle présente ensuite une aspergillose bronchopulmonaire qui sera traitée par itraconazole puis une infection à *Mycobacterium xenopi* pour laquelle un traitement incluant de la clarithromycine sera instauré. Après 4 mois de l'association de ces médicaments, prise de poids, apparition de vergetures, majoration de la pilosité et hypersudation suggérant un syndrome de Cushing. Le bilan retrouve des niveaux effondrés de cortisol et d'ACTH (insuffisance surrénale d'origine centrale liée à un excès de corticoïdes exogènes). Mise en évidence par ailleurs d'une fracture. Rôle suggéré de l'itraconazole et de la clarithromycine qui sont des médicaments fortement inhibiteurs enzymatiques (antifongiques azolés et macrolides).

*Briard. M et al. Syndrome de Cushing sous fluticasone inhalée : interactions médicamenteuses à éviter. 2023;40(834-7).*

**IBRUTINIB****(Imbruvica®)****Vascularite**

Cas rapporté avec cet inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton chez une patiente âgée de 73 ans traitée depuis 18 mois pour une leucémie lymphoïde chronique. Apparition de lésions cutanées érythémato-violacées nécrotiques au niveau des orteils, d'une jambe, des mains. Mise en évidence à la biopsie cutanée d'une vascularite (concernant les vaisseaux de petit et moyen calibre) sur toute l'épaisseur du derme jusqu'à l'hypoderme. Immunofluorescence directe négative. Inefficacité d'un traitement par corticothérapie puis par azathioprine. Le traitement par ibrutinib est alors arrêté permettant la disparition complète des lésions cutanées.

*Fenot M. et al. Vascularite systémique sévère induite par l'ibrutinib. Rev Med Int. 2024;45(13-6).*

**LEFLUNOMIDE (Arava®) Colite collagène**

Cas rapporté chez une patiente âgée de 78 ans présentant une polyarthrite rhumatoïde, une thyroïdite d'Hashimoto et une insuffisance rénale chronique, traitée au long cours (depuis 5 ans) par léflunomide, présentant depuis 6 mois une diarrhée chronique. Bilan infectieux, sérologies de maladie coeliaque n'objectivant

aucune anomalie. Coloscopie sans particularité. Biopsie colique objectivant un épaissement sous-épithélial de la muqueuse contenant du collagène et aspects inflammatoires. Disparition de la diarrhée dans les deux mois suivant l'interruption du traitement par léflunomide. Les données actuellement disponibles faisaient surtout état de troubles digestifs rapportés en début de traitement par ce médicament et disparaissant ensuite malgré la poursuite du traitement. Très rares cas de colites (microscopiques ou macroscopiques) rapportés dans la littérature. *Yang JO et al. Leflunomide-induced collagenous colitis: a case report and literature review. Clin J Gastroenterol. 2024;(17):65-78.*

#### **NITROFURANTOINE (Furadantine®)**

##### **Pneumopathie intersti-**

**tielle**  
Série évaluée rétrospectivement de 10 cas chez des femmes âgées de 67 à 90 ans traitées au long cours par nitrofurantoïne pour des infections urinaires récurrentes. Cas survenus en moyenne 17 mois après introduction du traitement. Au scanner, images caractéristiques : aspects en verre dépoli, bronchectasies de traction, lymphadénopathies hilaires, fibrose parenchymateuse. Evolution favorable à l'arrêt dans tous les cas (avec dans 4 cas, corticothérapie).

*Naureen S et al. Long term*

*nitrofurantoin induced interstitial lung disease: a case series and literature review. Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases. 20 déc 2023;40(4):e2023050. DOI :10.36141/svldd.v40i4.13827*

#### **TERBINAFINE**

##### **(Lamisil®)**

##### **Anémie aplasique**

Patiente âgée de 42 ans traitée depuis 2 mois par terbinafine par voie orale pour onychomycose récidivante. Survenue de contusions diffuses. A l'examen, pétéchies et ecchymoses. Biologiquement, pancytopenie et surtout anémie aplasique. A la biopsie médullaire, ne sont retrouvés que des lymphocytes et des plasmocytes. Evolution favorable à distance.

*Khalid F et al. The outcome of aplastic anaemia associated with terbinafine therapy. European Journal of Case Reports in Internal Medicine [Internet]. 20 déc 2023 [cité 8 mars 2024]; Disponible sur: [https://www.ejcrim.com/index.php/EJCRIM/article/view/4142DOI:10.12890/2023\\_004142](https://www.ejcrim.com/index.php/EJCRIM/article/view/4142DOI:10.12890/2023_004142)*