

JUIN - JUILLET 2024

VigipharmAmiens

CHU
AMIENS
PICARDIE



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

CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

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

Rédacteur en chef

Pr. M. Andréjak

Ont également participé à ce numéro :

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

La revue VIGIPHARMAMIENS
est élaborée sans financement
externe et sans conflit d'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. Premier bilan de la période d'accès précoce au sémaglutide 2,5 mg (Wegovy®) 2
- B. Nouvelles informations de l'ANSM sur les vasoconstricteurs oraux à base de pseudoéphédrine 2
- C. Des boîtes de tramadol avec moins de comprimés. 2
- D. Urticaire chronique, un effet indésirable pouvant survenir après la vaccination anti-Covid 19 par Spikevax® 3
- E. Risque thrombo-embolique veineux sous palbociclib (Ibrance®). 3
- F. Possible majoration du risque d'eczéma sous antagoniste calcique 3
- G. Confirmation de la sécurité d'emploi du vaccin anti-HPV Gardasil 9 4
- H. Interactions médicamenteuses susceptibles d'augmenter les concentrations du méthotrexate 4
- I. Risque de lymphohistiocytose hémophagocytaire avec le cotrimoxazole 4
- J. Des pipettes graduées de Doliprane 2,4% suspension buvable... sans graduation 4

II - NON CONFIRMATION D'UN RISQUE D'IDÉES SUICIDAIRES SOUS SÉMAGLUTIDE 5

III - RISQUE DE FRACTURE ET INITIATION D'UN TRAITEMENT ANTI-HYPERTENSEUR CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES 5

IV – RISQUE D'ANÉVRISME/DISSECTION AORTIQUE ET INHIBITEURS DE VEGF 6

V - RISQUE HÉMORRAGIQUE EN CAS D'ASSOCIATION DILTIAZEM – ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS 6

VI - CONSÉQUENCES IATROGÈNES DES PÉNURIES DE MÉDICAMENTS 7

VII - ACTUALISATION DE LA LISTE DES « NEVER EVENTS », LES ÉVÈNEMENTS QUI NE DEVRAIENT JAMAIS SURVENIR AVEC DES MÉDICAMENTS 8

VIII - 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>

A. Premier bilan de la période d'accès précoce au sémaglutide 2,5 mg (Wegovy®)

Les agonistes des récepteurs au GLP-1, utilisés dans le traitement du diabète sucré de type 2, se sont révélés pouvoir être également utilisés dans la prise en charge de l'obésité. Deux AMM européennes existent pour cette indication, l'une pour le liraglutide injectable 3mg/semaine (SAXENDA®), l'autre pour le sémaglutide injectable 2,4mg/semaine (WEGOVY®), pour le traitement de l'obésité avec index de masse corporelle (IMC $\geq 40\text{kg/m}^2$) et comorbidités liées à l'excès de poids.

En France, le sémaglutide 2,4mg ne peut pas encore faire l'objet de prescription classique. Il a cependant été mis à disposition sous la forme d'un accès précoce entre le 21/07/22 et le 27/09/23 dont 7048 patients ont bénéficié.

Le groupement EPI-PHARE a réalisé une évaluation du profil de ces patients et des modalités d'utilisation du Wegovy® en ville réelle. Les patients étaient âgés de 48,5 ans en moyenne (65% de femmes). Chez 81,5% des patients pour lesquels l'IMC était renseigné, celui-ci était supérieur à 40kg/m^2 dans 81,5% des cas.

Trois schémas d'administration principaux étaient enregistrés : dans 69,2% en accord avec les recommandations d'escalade de dose, 17,2% avec arrêt précoce et 13,6% avec d'emblée des doses élevées (patients qui avaient le plus souvent un diabète et qui étaient probablement traités par un autre analogue GLP-1). Un suivi à long terme de ces patients est prévu.

ANSM. Obésité : quel profil d'utilisation de Wegovy en France pendant son accès précoce ? 19/03/2024.

B. Nouvelles informations de l'ANSM sur les vasoconstricteurs oraux à base de pseudoéphédrine

Comme indiqué dans le VigipharmAmiens de février-mars 2024, l'ANSM avait prévu la diffusion de nouvelles informations sur la pseudoéphédrine à ne pas utiliser en cas de rhume (1,2). Dans cette nouvelle information publiée en avril, il est mis en avant qu'aux risques déjà connus comme pouvant être liés à l'utilisation de médicaments contenant de

la pseudoéphédrine (comme infarctus du myocarde, AVC, neuropathie optique ischémique, convulsions, réactions cutanées graves comme PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée)), il convenait d'ajouter le PRES (syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible) et le RCVS (syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible).

Ces effets indésirables peuvent survenir en l'absence de facteur de risque ou d'antécédent pathologique.

Les conseils pour aider les patients à soulager leurs symptômes en cas de rhume (qui disparaissent sans médicament en quelques jours) sont par ailleurs rappelés : lavage de nez, dormir la tête surélevée, aérer les pièces, respect des gestes barrières. Les risques de l'association de comprimés à base de pseudoéphédrine et d'un spray nasal avec d'autres molécules vasoconstrictrices sont enfin soulignés.

- (1) ANSM. En cas de rhume ne pas utiliser de médicaments à base de pseudoéphédrine (vasoconstricteurs par voie orale). 08/04/2024.
- (2) ANSM. Informations destinées aux médecins généralistes, allergologues, ORL, neurologues, urgentistes, pneumologues et pharmaciens. 08/04/2024.

C. Des boîtes de tramadol avec moins de comprimés.

Les signalements de consommation abusive de tramadol augmentent régulièrement. L'ANSM a déjà pris des mesures pour limiter ce mésusage et des risques de dépendance, de surdosage et de symptômes de sevrage en cas d'arrêt brutal. C'était en particulier la décision prise en 2020 de réduire la durée maximale de prescription à 12 semaines.

La dernière mesure est celle de la réduction du nombre de comprimés par boîte (demande formulée auprès des laboratoires de mettre à disposition des boîtes de 10 ou 15 comprimés ou gélules, les conditionnements plus importants restant disponibles pour les traitements de plus longue durée.

Il est rappelé à cette occasion que l'indication du tramadol doit être limitée au traitement des douleurs modérées à intenses (et non légères) et qu'il

n'y a pas d'indication pour le tramadol dans les céphalées dont la migraine.

La prescription doit porter sur la durée de traitement la plus courte possible (entre 3 et 14 jours en cas de douleur aiguë). En cas de douleur chronique, il importe de réévaluer régulièrement l'indication du traitement (tous les 3 à 6 mois). Chez les patients à risque de surdosage, il peut être proposé un kit de naloxone. La délivrance en pharmacie doit se faire avec les plus petits conditionnements possibles en fonction de la prescription (de 10 ou 15 comprimés ou gélules pour un traitement de courte durée).

ANSM. Tramadol : moins de comprimés dans les boîtes pour un meilleur usage. 10/04/2024.

D. Urticaire chronique, un effet indésirable pouvant survenir après la vaccination anti-Covid 19 par Spikevax®

Après avoir alerté le Comité Européen de Pharmacovigilance (PRAC) en 2022 sur la survenue possible d'urticaire aiguë avec les vaccins anti-Covid à ARN messenger Spikevax® et Comirnaty®, l'Agence du Médicament du Danemark vient de faire état de données sur un possible risque de survenue très rare d'urticaire chronique induite par le vaccin Spikevax® (risque non confirmé pour le vaccin Comirnaty®).

Parmi les 360 cas enregistrés essentiellement au Danemark, mais aussi, en Suisse et en Italie, 286 pouvaient être considérés comme possiblement liés au vaccin. La plupart des cas étaient survenus 7 à 13 jours après l'injection de la 3^{ème} dose.

Une inscription de ce risque comme effet indésirable potentiel de Spikevax est en cours d'évaluation.

European Medicines Agency - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) - Minutes of PRAC meeting on 08-11 January 2024 - Chapitre : 6.1.2 - Date : 29/02/2024

Danish Medicines Agency - Danish Medicines Agency establishes that chronic urticaria could be a side effect of the Spikevax vaccine. 05/04/2024.
URL : <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/news/2024/danish-medicines-agency-establishes-that-chronic-urticaria-could-be-a-side-effect-of-the-spikevax-vaccine/>

E. Risque thrombo-embolique veineux sous palbociclib (Ibrance®).

Santé Canada vient de faire état d'un risque potentiel de thrombo-embolisme veineux avec cet inhibiteur des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines qui sont en aval de nombreuses voies de signalisation conduisant à une prolifération cellulaire. Ce médicament est indiqué dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux et HER2 négatif. Ce risque a été mis en évidence par l'analyse des données de 7 essais contrôlés randomisés (8793 patients) chez 3,4% des patientes traitées par palbociclib + hormonothérapie versus 1,9% sous hormonothérapie seule.

Santé Canada. Health Canada. Summary signal review. Ibrance (palbociclib). Assessing the potential risk of venous thromboembolism. Internet document 1 Apr 2024. URL : <https://dhpp.hpbfdgpsa.ca/review-documents/re-source/SSR1707152428464>.

F. Possible majoration du risque d'eczéma sous antagoniste calcique

C'est le message que vient de faire passer l'Agence Néozélandaise du Médicament. Celui-ci fait suite à la notification d'un cas rapporté sous féléodipine. Dans une enquête provoquée par ce cas, il a été retrouvé dans les notifications enregistrées par la pharmacovigilance, 5 cas pour lesquels la féléodipine était le médicament imputable ainsi qu'un cas avec le diltiazem.

L'agence néozélandaise du médicament encourage la notification de survenus d'eczéma sous antagoniste calcique. De rares cas ont été rapportés dans la littérature dont un en France publié dans la Revue Française d'Allergologie (avec la lercanidipine, Zaniidip®), cas associé à une hyperéosinophilie (2).

L'eczéma avait persisté après remplacement par la nifépidine puis avait disparu après passage à un traitement par sartan.

- (1) New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority. Calcium channel blockers and the possible risk of new-onset eczema Internet Document : 8 Apr 2024.
URL : https://www.medsafe.govt.nz/safety/Alerts/Calcium_channel_blockers_and_blockers_and_possible_risk_of_new_onset_eczema.asp

(2) Noël O. et al. Eczéma inaugural de la personne âgée associée à la prise d'inhibiteurs calciques. Rev Fr Allergol 2015 ; 55 : 244.

G. Confirmation de la sécurité d'emploi du vaccin anti-HPV Gardasil 9

Un suivi spécifique des cas de pharmacovigilance notifiés aux CRPV a été mis en place pour le vaccin anti-papillomavirus humain (HPV) Gardasil 9 utilisé pour la campagne de vaccination réalisée depuis septembre 2023 en milieu scolaire à partir de l'âge de 9 ans.

46 cas (âge moyen 12,3 ans) ont été notifiés dans ce cadre après la première dose du vaccin. Il s'agissait d'effets indésirables connus et non graves pour l'essentiel : des réactions au site d'injection (rougeur, douleur et/ou inflammation), céphalées, sensations de vertige, troubles digestifs, fièvre ou fatigue. Ces effets pouvaient survenir rapidement après la vaccination et disparaissaient très vite. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été enregistré. Cette surveillance renforcée va se poursuivre pour la 2^{ème} injection dans le cadre de cette campagne menée dans les collèges.

Il est rappelé l'importance des mesures de prévention et d'une surveillance post-vaccination de 15 minutes en raison du risque de malaise/syncope en particulier chez les adolescents.

ANSM. Campagne vaccinale contre les infections à papillomavirus humains (HPV) : les données recueillies après la première dose confirment le profil de sécurité du vaccin Gardasil 9. Publié le 29/04/2024.

H. Interactions médicamenteuses susceptibles d'augmenter les concentrations du méthotrexate

L'agence néozélandaise du médicament a diffusé récemment un message sur le risque de toxicité du méthotrexate (utilisé même à faible dose) en cas d'association de différents médicaments dont différents antibiotiques en particulier pénicillines, sulfamides, tétracyclines..., AINS, diurétiques de l'anse. Ces associations peuvent être responsables d'une majoration des concentrations plasmatiques de méthotrexate et alors d'un risque d'aplasie médullaire. Des interactions de type toxicité ajoutée (pulmonaire, gastro-intestinale ou rénale) sont également possibles avec différents médicaments dont

azathioprine, sulfasalazine, rétinoïdes, cotrimoxazole (triméthoprim + sulfaméthoxazole), allopurinol, ciclosporine, et amiodarone.

Il est rappelé la vigilance qui s'impose lors de l'ajout d'un nouveau traitement médicamenteux chez les patients recevant du méthotrexate.

En Nouvelle Zélande, 5 notifications concernant une toxicité de faibles doses de méthotrexate survenue lors de l'ajout d'un médicament (dont 2 cas avec le cotrimoxazole et 1 avec le triméthoprim seul). A noter que l'association au méthotrexate est contre-indiquée avec le triméthoprim soit seul (Delprim®), soit en association au sulfaméthoxazole (cotrimoxazole, Bactrim®,....).

New Zealand Medsafe. Interacting safety with low-dose methotrexate. Internet document 7 mars 2024. <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2024/Interacting-safety-with-low-dose-methotrexate.html>.

I. Risque de lymphohistiocytose hémophagocytaire avec le cotrimoxazole

Santé Canada vient de faire état de ce risque avec le cotrimoxazole (association sulfaméthoxazole – triméthoprim (Bactrim ®...), risque qui va figurer au Canada dans le RCP du médicament, ceci à la suite de la survenue de quelques cas. La lymphohistiocytose hémophagocytaire est un syndrome pouvant être d'évolution fatale. L'activation immunitaire pathologique se traduit le plus souvent par de la fièvre, une hépatosplénomégalie, une cytopénie....

Santé Canada. Infovigilance sur les produits de santé : avril 2024.

J. Des pipettes graduées de Doliprane 2,4% suspension buvable.... sans graduation

L'ANSM fait état d'une absence de graduation pour cette forme de paracétamol destinée aux nourrissons et aux enfants. Il s'agit d'un défaut ne portant que sur l'absence de graduation. Ce défaut fait que ces pipettes ne doivent pas être utilisées pour ne pas risquer d'erreur de dosage. Ces pipettes font partie des lots 3KLR12D1, 3KLR13D2, 3KLQ70DU, 3KLQ69DT, 3KLR4D3 et 3KLQ72DW.

Il est demandé aux pharmaciens de vérifier s'ils disposent dans leur stock de la présence ou non de

boîte de ces lots et de vérifier l'état de chaque pipette lors de la délivrance.

En cas de possession par le patient d'une boîte avec seringues sans graduation, la ramener au pharmacien pour échange et... surtout ne pas utiliser ces seringues.

ANSM. Défaut d'impression de quelques pipettes graduées de Doliprane 2,4% suspension buvable : vérifiez les pipettes dans vos boîtes. 15/05/2024.

II - NON CONFIRMATION D'UN RISQUE D'IDÉES SUICIDAIRES SOUS SÉMAGLUTIDE

Nous avons fait état dans le VigipharmAmiens de juillet-septembre 2023 de la mise en place au niveau réglementaire européen d'une enquête sur un éventuel risque d'idées ou d'actes d'automutilation suicidaires associé à la prise d'agonistes des récepteurs GLP-1. Celle-ci faisait suite à des notifications concernant le sémaglutide dans une utilisation soit dans le diabète, soit dans l'obésité ou le surpoids avec certains facteurs de risque en Islande puis aux USA auprès de la FDA.

Se posait la question d'une relation ou non avec la prise de ce type de médicaments plutôt qu'avec le profil des patients voir d'autres facteurs.

Plus récemment, une analyse d'une importante base de données de dossiers électroniques de patients était publiée et concluait à l'absence de relation de cause à effet entre la prise de sémaglutide et la survenue d'idées suicidaires (1).

Cette étude de cohorte rétrospective des dossiers de santé électroniques du réseau TriNetX Analytics visait à évaluer la réalité d'une association entre prise de sémaglutide et idées suicidaires par rapport soit à d'autres médicaments anti-obésité ou à d'autres antidiabétiques différents des agonistes des récepteurs GLP-1, ceci sur un suivi de 6 mois

(population de 240 618 patients en surpoids ou obèses et de 1589 855 patients traités pour un diabète de type 2).

Pour la première population (âge moyen 50,1 ans, 72% de femmes), le risque était statistiquement plus faible sous sémaglutide. Il en était de même pour les diabétiques (âge moyen 57,50 ans, 49,2% de femmes).

A la suite de cette publication et d'une nouvelle évaluation au niveau européen, le Comité Européen de Pharmacovigilance (PRAC) considérait que le risque d'idées et de comportements suicidaires qui avait été suspecté initialement n'était plus à évoquer, tout en maintenant la nécessité d'une surveillance étroite à ce niveau (2, 3).

- (1) Wang W. et al. Association of semaglutide with risk of suicidal ideation in a real-world cohort. *Nature Med* 2024 ; 30 : 168-176.
- (2) ANSM. Retour d'information sur le PRAC d'avril 2024 (8-11 avril) publié le 25/04/2024.
- (3) PRAC. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). 8-11 April 2024. 12/04/2024.

III - RISQUE DE FRACTURE ET INITIATION D'UN TRAITEMENT ANTI-HYPERTENSEUR CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES

Ce risque est à prendre en compte lors de l'introduction d'un traitement antihypertenseur chez des patients âgés comme l'a confirmé une étude tout récemment publiée (1) menée chez des résidents de maisons de retraite aux USA dépendant de la Veterans Health Administration.

Il s'agit d'une étude rétrospective menée chez 29 648 patients âgés en maison de retraite. Étaient comparées des données enregistrées chez des patients chez qui un traitement antihypertenseur était initié et celles de patients sans mise en route d'un tel traitement.

Les données retenues pour cette comparaison étaient celles correspondant à des fractures non traumatiques d'humérus, de hanche, du radius, du cubitus, survenues dans les 30 jours de l'initiation du traitement.

Le groupe contrôle était composé de 64 710 patients « contrôle » (sans initiation de traitement). L'âge moyen des patients était de 78 ans avec une majorité d'hommes.

L'incidence de fractures était plus importante après mise en route d'un traitement antihypertenseur (5,4/100 patients-années contre 2,2 chez les patients « contrôle »).

La mise en route du traitement était par ailleurs associée à une majoration du risque de chutes justifiant une hospitalisation ou un passage aux urgences hospitalières (risque multiplié par 1,8).

Ce risque était plus important chez les patients atteints de démence (multiplié par 3,3), chez ceux sans traitement antihypertenseur antérieur et chez ceux ayant des niveaux les plus élevés de pression artérielle avant le début du traitement.

D'où l'importance de la prudence lors de l'initiation d'un traitement antihypertenseur (dont le bénéfice est par ailleurs bien démontré en particulier sur le pronostic cardiovasculaire). Il importe en particulier de s'assurer de l'absence d'une hypotension orthostatique qui s'installerait dans les suites de la mise en route du traitement.

(1) Dave CV et al. Antihypertensive medication and fracture risk in older Veterans Health Administration nursing home residents. *JAMA Intern Med* published online april 22, 2024.

Doi : [10.1001/jamainternmed.2024.0507](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.0507)

IV – RISQUE D'ANÉVRISME/DISSECTION AORTIQUE ET INHIBITEURS DE VEGF

Plusieurs inhibiteurs systémiques du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) sont utilisés pour traiter des tumeurs malignes. L'inhibition de la voie VEGF peut être à l'origine d'une altération de l'endothélium vasculaire et l'un des risques pouvant en résulter est celui de survenue d'anévrisme et de dissection de la paroi artérielle. Cela avait initialement été rapporté dans une étude sur la base de données de pharmacovigilance des USA (FAERS) avec 240 cas survenus en moyenne 94 jours après initiation du traitement par inhibiteur de VEGF (1).

Des données équivalentes étaient rapportées, issues de différentes bases de données de pharmacovigilance mettant en évidence une multiplication variant selon les études de 3 à 22 fois du risque d'anévrisme et de dissection de l'aorte et aboutissant à des mises en garde à ce sujet des autorités sanitaires dont celle de l'EMA et de la FDA.

Une étude toute récente qui correspond à la première étude cas-contrôle à ce sujet vient d'être publiée (2) analysant l'ensemble des données médicales de la population de Taïwan, données issues des bases de l'Assurance Maladie et de celle du registre du cancer de ce pays entre 2011 et 2019.

L'analyse portait sur trois inhibiteurs de VEGF (pazopanib, sorafénib et sunitinib). 1 461 cas

étaient évalués et comparés à 7 198 contrôles sélectionnés selon le type de cancer, l'âge et le sexe des cas d'anévrismes et de dissections de l'aorte.

Il a été mis en évidence dans cette étude une multiplication par plus de 2 du risque d'anévrisme/dissection aortique (essentiellement de dissection, risque multiplié par 3,09) pendant la période de 100 jours après la mise en route du traitement. Ce risque est majoré pour des traitements de durée plus longue et augmente en fonction de la dose totale administrée d'inhibiteurs de VEGF, le risque étant dose-dépendant. Ces résultats qui s'ajoutent à ceux déjà connus doivent être pris en compte dans le suivi des patients.

(1) Cheng C et al. Arterial aneurysm and dissection with systemic vascular endothelial growth factor inhibitors : A review of cases reported to the FDA Adverse Event Reporting System and published in the literature. *Vasc Med* 2021 ; 26 : 526-34.

Doi : [10.1177/1358863X211006470](https://doi.org/10.1177/1358863X211006470)

(2) Wu C-W et al. Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors and the Risk of Aortic Aneurysm and Aortic Dissection *JAMA Netw Open*. 2024 Mar 4;7(3): e240940.

Doi : [10.1001/jamanetworkopen.2024.0940](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.0940)

V - RISQUE HÉMORRAGIQUE EN CAS D'ASSOCIATION DILTIAZEM – ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

Le diltiazem est un antagoniste calcique qui, comme le vérapamil, est non sélectif des canaux calciques vasculaires mais agit également sur le nœud sinusal et la conduction auriculo-ventriculaire d'où

son utilisation chez les hypertendus et insuffisants coronariens chez qui existe également une fibrillation auriculaire.

Une étude récente évalue un risque particulier du diltiazem chez de tels patients traités par AOD (anticoagulants oraux directs), celui d'hémorragies par interaction médicamenteuse (1). Ont été analysées rétrospectivement les données de patients des USA bénéficiant d'une prise en charge par Medicare.

Ont été retenus pour l'étude des patients âgés de plus de 65 ans chez qui était instauré entre 2012 et 2020 un traitement par apixaban ou rivaroxaban pour une fibrillation auriculaire. L'analyse a porté sur 204 155 personnes recevant soit diltiazem (53 275 d'entre eux) soit métoprolol (150 880).

La survenue d'hospitalisations ou de décès liés à des hémorragies sévères était significativement majorée de 21% sous AOD chez les patients traités par ailleurs par diltiazem par comparaison au groupe de patients traités par métoprolol. Le risque était plus marqué (+ 29%) en cas de dose de diltiazem supérieure à 120mg/j.

Il n'était, par contre, pas retrouvé entre les 2 groupes de différence en ce qui concerne les taux d'accidents ischémiques associés à la fibrillation auriculaire (objectif de traitement anticoagulant).

Ce surrisque hémorragique des AOD s'explique à priori par un effet inhibiteur enzymatique puissant du diltiazem (interaction au niveau du cytochrome CYP 3A4 impliqué dans le métabolisme des AOD). L'aire sous la courbe de médicaments qui comme les AOD sont éliminés par métabolisme hépatique peut être multipliée jusqu'à quatre fois par le diltiazem.

Ray WA et al. Serious bleeding in patients with atrial fibrillation using diltiazem with apixaban or rivaroxaban. JAMA 2024 ; 331 : 1565-75.

Doi : [10.1001/jama.2024.3867](https://doi.org/10.1001/jama.2024.3867)

VI - CONSÉQUENCES IATROGÈNES DES PÉNURIES DE MÉDICAMENTS

La SFPT (Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique) a diffusé une mise au point sur les répercussions potentielles en termes d'iatrogénie des pénuries de médicaments qui se multiplient de façon récente (1). Celle-ci fait suite aux études CIRUPT (Conséquences Iatrogènes d'une RUPTure de stock). La première de ces études était rétrospective et concluait à un **risque d'aggravation de la pathologie traitée** (moindre efficacité du médicament de remplacement) et d'erreur médicamenteuse. Dans de rares cas, des décès ou des situations à risque pour le pronostic vital.

La seconde étude (prospective) faisait état d'**effets indésirables liés au médicament de remplacement et d'inefficacité thérapeutique**. Étaient plus particulièrement concernés les vaccins, les anti-H2, les anticancéreux et les antiépileptiques.

La SFPT souligne l'importance de ces risques et du caractère urgent de mesures de leur réduction, ceux-ci ayant augmenté au niveau européen en 2023 d'où l'intérêt de bien définir la liste des médicaments dits essentiels dont une nouvelle liste a été

établie en juin 2023 (mais incomplète d'après les données de l'étude CIRUPT).

Une part importante (près d'un quart) des conséquences néfastes liées à cette problématique de pénuries correspond à des erreurs médicamenteuses d'où l'importance de renforcer l'information des professionnels de santé et l'éducation thérapeutique des patients. En attendant des dispositions législatives à ce sujet, il convient d'être très vigilant à ce sujet... **et de déclarer à son CRPV toute suspicion d'effet indésirable, d'interaction médicamenteuse, d'inefficacité d'alternative ou d'erreur médicamenteuse liée à une rupture de stock.**

(1) Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT). Conséquences iatrogènes des pénuries de médicament en France. Pharmacofact. 27/05/2024.

(2) Bourneau-Martin D et al. Effets of patient care caused by drug shortages : a survey. Br J Clin Pharmacol 2023 ; 89 :1080-8. doi: [10.18553/jmcp.2013.19.9.783](https://doi.org/10.18553/jmcp.2013.19.9.783)

VII - ACTUALISATION DE LA LISTE DES « NEVER EVENTS », LES ÉVÈNEMENTS QUI NE DEVRAIENT JAMAIS SURVENIR AVEC DES MÉDICAMENTS

Les événements indésirables graves liés à des médicaments, qui ne devraient pas survenir sont désignés sous le terme « never events » et correspondent à des situations tout à fait évitables à la condition que des mesures adaptées soient prises pour leur prévention. Ce terme de « never events » a été utilisé pour la première fois en 2011 par le National Health Service de Grande Bretagne et correspond à la mise en place d'action jugées prioritaires de prévention. Cette démarche a démarré peu après en France (en février 2012) de façon concertée entre le Ministère de la Santé et l'Agence du Médicament (alors appelé AFSSAPS). Ces « never events » concernent essentiellement des médicaments à marge thérapeutique étroite (peu de différence entre les doses efficaces sur le plan thérapeutique et les doses toxiques).

De nouveaux « never event » viennent d'être ajoutés à la liste qui existait jusque maintenant (1,2)

- surdosage en **lidocaïne administrée en IV** (en particulier du fait d'une confusion entre concentration et dose totale administrée),
- erreur d'utilisation de la **colchicine** par non-respect des schémas posologiques et/ou des contre-indications en particulier en cas d'associations médicamenteuses et/ou d'insuffisance rénale ou hépatique,
- utilisation de **méthadone** sans prise en compte des contre-indications dont risque élevé de dépression respiratoire, iléus paralytique, et associations médicamenteuses, doses excessives,
- utilisation de **fluoropyrimidine (5-FU)** sans recherche (obligatoire) de déficit en fluoropyrimidine déshydrogénase.

Pour des « never events » déjà présents sur la liste antérieure, certains d'entre eux ont vu leur formulation modifiée :

- erreur d'administration du **méthotrexate oral ou sous-cutané** hors indications cancérologiques,
- erreur d'administration de médicaments utilisés en anesthésie ou réanimation dont confusion éphédrine-épinéphrine,
 - erreurs dans l'utilisation de kétamine/eskétamine,
 - erreurs dans l'utilisation de curare,
 - erreurs lors de la programmation de dispositifs d'administration (pompes à perfusion, seringues électriques...) en particulier pour l'utilisation de morphiniques, d'insuline, de médicaments ayant des effets sédatifs comme les opioïdes, les benzodiazépines.

Les autres « never events » déjà listés dans la liste du 14/02/2012 qui ne voient pas leur formulation modifiée sont :

- erreurs dans la prise en charge de patients traités par anticoagulants,
- erreurs lors de l'administration de chlorure de potassium,
- erreurs de voie d'administration (intrathécale au lieu d'intraveineuse ou parentérale au lieu d'orale),
- surdosage en anticancéreux en particulier en pédiatrie,
- erreur d'administration de gaz à usage médical.

(1) Ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités. Actions prioritaires. Annexe I p206-7 du Bulletin Officiel Santé, protection sociale, solidarité n°11 du 31/05/2024. sante.gouv.fr/fichiers/bo/2024/2024.11.sante.pdf.

(2) 2/ANSM. La liste des « never events » est actualisée. Sur le site de l'ANSM le 05/06/2024. <https://ansm.sante.fr/actualites/la-liste-des-never-events-est-actualisee>

AMLODIPINE**(Amlor®,...) Myocardite**

Cas de myocardite diffuse après prise volontaire par un homme de 46 ans d'une forte dose d'amlodipine (250mg en association avec de l'alcool). Apparition progressive d'une dyspnée s'aggravant au cours des 2 jours suivants. Bilan complet dont IRM cardiaque amenant à poser un diagnostic de myocardite responsable d'hypokinésie cardiaque avec altération de la fonction VG et oedème pulmonaire. Amélioration progressive sous traitement diurétique. Amélioration nette à l'IRM cardiaque réalisée 3 mois plus tard. Skaria M et al. *Drug-induced myocarditis precipitated by amlodipine overdose: a case report. Ferrannini G et al., éditeurs. European Heart Journal - Case Reports.* 28 mars 2024;8(4): ytae161. DOI:10.1093/ehjcr/ytae161

CAPECITABINE (Xéroda®)**Vasospasme coronarien**

Chez un patient d'une quarantaine d'années traité depuis 1 mois par capécitabine en association à de l'oxaliplatine dans le cadre d'une chimiothérapie adjuvante d'un cancer du côlon depuis un mois. Installation d'une dyspnée, puis, 3 jours plus tard, arrêt cardiaque à la suite d'un effort. Après réanimation et mise en place d'un défibrillateur cardiaque, le bilan a conclu à un épisode de tachycardie ventriculaire polymorphe lié à un infarctus du myocarde sur vasospasme coronarien. Introduction d'un traitement par vérapamil au long cours. Reprise ultérieure de la capécitabine possible en

association avec le vérapamil. La capécitabine est transformée en 5 FU par une enzyme présente au sein des cellules tumorales. Risque de vasospasme coronarien rare mais bien documenté pouvant, comme dans ce cas, mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Kabat M et al. *Capecitabine-induced-coronary-vasospasm leading to polymorphic ventricular tachycardia and cardiac arrest. Cardio-Oncology.* 27 févr 2024;10(1):11. DOI:10.1186/s40959-024-00214-4

CEFAZOLINE**Vascularite leucocytoclasique**

Cas rapporté chez un patient âgé de 52 ans recevant cette céphalosporine IV depuis 10 jours pour un abcès par infection staphylocoque résistant à la méthicilline. Apparition d'oedèmes, purpura et ulcérations cutanées. Hyperleucocytose et taux augmenté de protéine C-réactive. La biopsie cutanée mettait en évidence une infiltration périvasculaire par neutrophiles, lymphocytes et éosinophiles. Dépôts au niveau des parois vasculaires d'IgA, IgG, IgM et complément. Evolution lentement favorable après changement d'antibiothérapie et corticoïdes.

Nishioka H et al. *Cefazolin-induced leukocytoclastic vasculitis. Postgraduate Medical Journal.* 22 avr 2024;100(1183):342-343. DOI:10.1093/postmj/qgae001

CLOZAPINE (Leponex®,...)**Troubles de type myopathie**

Chez un patient âgé de 54 ans recevant ce traitement au long cours (depuis 4 ans) en monothérapie pour schizophrénie. Installation progressive de faiblesse musculaire des membres inférieurs. Mise en évidence de taux augmentés de créatine kinase. Pas d'amélioration suite à la réduction posologique. Seul l'arrêt du traitement par clozapine a permis une amélioration puis la disparition de troubles musculaires. Suresh Kumar PN et al. *Clozapine-Associated Myopathic Dysfunction. American Journal of Therapeutics.* janv 2024;31(1):e69-e70. DOI:10.1097/MJT.0000000000001525

MISOPROSTOL**(Gymiso®, Misoone®)****Rupture utérine**

Cas rapporté chez une femme âgée de 28 ans avec antécédent de césarienne qui a reçu du misoprostol pour interruption volontaire de grossesse après 10 semaines d'aménorrhée. Hospitalisée aux urgences pour douleurs abdominales et métrorragies survenues 1 heure après la prise de misoprostol et d'intensité rapidement croissante. Distension abdominale. Au scanner, déchirure de la paroi antérieure de l'utérus avec épanchement péritonéal et pneumopéritoine. Intervention en urgence. Une réparation chirurgicale de la paroi utérine a été possible. Plusieurs cas dans la littérature. Faraj C et al. *A rare case of uterine rupture in the first trimester of pregnancy: Case report and review of literature. Radiology Case Reports.* juin

2024;19(6):2202-2205.
DOI:10.1016/j.radcr.2024.02
.055

Janv
2024;12:2050313X241231491
. DOI:10.1177/20

TERBINAFINE (Lamisil®, génériques)

Pemphigoïde bulleuse

Cas rapporté chez une patiente âgée de 26 ans traitée pour tinea pedis (« pied d'athlète ») par cet antifongique à large spectre depuis 12 jours lorsqu'apparait une éruption bulleuse prurigineuse du tronc et des extrémités avec atteinte palmo-plantaire. Biologiquement, hyperéosinophilie. A la biopsie cutanée, dépôts linéaires mis en évidence en immuno-fluorescence directe d'IgG et de C3. Positivité des anticorps anti-membrane basale dirigés contre l'antigène BP 180. Arrêt de la terbinafine et corticothérapie. Evolution favorable sans récurrence lors d'un suivi de 6 mois. *Trimeche K et al. Terbinafine induced bullous pemphigoid. Therapies. janv 2024;S0040595724000040. DOI:10.1016/j.therap.2023.12.005*

UPADACITINIB (Rinvoq®)

Lymphome cutané à cellules T

Cas rapporté chez un patient âgé de 44 ans traité par cet inhibiteur de JAK pour une dermatite atopique sévère. Au bout de 9 mois de traitement, apparition de signes d'impétigo bulleux, prurit diffus, perte de poids. Diagnostic posé ensuite en fonction de l'évolution des symptômes et du bilan biologique (augmentation du rapport CD4/CD8 et monoclonalité TRBC1).

Mo S et al. Cutaneous T-cell lymphoma in a JAK inhibitor patient: A case report. SAGE Open Medical Case Reports.