



VigipharmAmiens



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

CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

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

Rédacteur en chef
Pr. M. Andréjak

Ont également participé à ce numéro :

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

La revue VIGIPHARMAMIENS est élaborée sans financement externe et sans conflit d'intérêt.

Les anciens numéros et une fiche de déclaration sont disponibles 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. Modifications des conditions de prescription et de délivrance des médicaments à base de valproate, de carbamazépine et de topiramate 2
- B. Les vasoconstricteurs oraux à base de pseudoéphédrine maintenant à prescription obligatoire..... 2
- C. Risque de méningiomes également avec le désogestrel utilisé pour la contraception..... 3
- D. Risque suicidaire non confirmé pour la doxycycline, mais surveillance maintenue..... 3
- E. Retrait du marché de l'Alofisel pour traiter les fistules périanales complexes associées à une maladie de Crohn 4
- F. Pyoderma gangrenosum : un effet indésirable des anti-CD20 ?..... 4
- G. Nouvelle façon de prescrire les analogues du GLP-1 dans le traitement du diabète 4
- H. Réactions anaphylactiques après injection sous-cutanée de glatiramère (Copaxone®,...) 5
- I. Syndrome de Guillain-Barré et vaccins anti-VRS 5
- J. Sémaglutide : risque de neuropathie optique ischémique antérieure non artérielle ?..... 5
- K. Thiocolchicoside (Miorel®,...), renforcement des mesures pour la prévention du risque pour l'enfant à naître 5
- L. Des entretiens possibles en pharmacie pour le bon usage des opioïdes de palier II 6

II - PAS DE MAJORATION DES EFFETS INDÉSIRABLES APRÈS VACCINATION SIMULTANÉE ANTI-GRIPPE ET ANTI-COVID 19 ARN MESSAGER 6

III - DE NOUVEAUX EFFETS INDÉSIRABLES DU PARACÉTAMOL ? UNE ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE CHEZ LES PERSONNES AGÉES 6

IV - DONNÉES ACTUELLES SUR LA CARDIOTOXICITÉ DES INHIBITEURS DES POINTS DE CONTROLE DE L'IMMUNITÉ 7

V - CAS DE ZONA ATYPIQUES SOUS INHIBITEURS DE JAK 8

VI - MÉDICAMENTS POUVANT ÊTRE EN CAUSE DANS LA SURVENUE DE PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES 9

VII - 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>

A. Modifications des conditions de prescription et de délivrance des médicaments à base de valproate, de carbamazépine et de topiramate

Des modifications concernant la prescription et la délivrance des médicaments à base de valproate et dérivés (Dépakine®, Micropakine®, Dépakote®, Divalcote® et leurs génériques), de la carbamazépine (Tégrétol® et génériques) et du topiramate (Epitomax® et génériques) seront à appliquer à partir du 6 janvier 2025 pour les nouveaux traitements et du 30 juin 2025 pour les traitements déjà en cours.

L'ANSM a d'abord modifié les conditions de prescription et de délivrance du **valproate** et de ses **dérivés** ayant des indications dans le traitement de l'épilepsie et des troubles bipolaires chez les hommes susceptibles d'avoir des enfants (suspicion de risque majoré de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants de patients traités par ces médicaments dans les 3 mois précédant la conception).

La mise en route de ce traitement est maintenant réservée aux neurologues, psychiatres et pédiatres, le renouvellement pouvant être effectué par tout autre médecin.

Chez les filles, adolescentes et femmes en âge de procréer traitées par valproate et dérivés, le **formulaire d'accord de soins est remplacé** maintenant par une **attestation d'information partagée** à signer une fois/an.

Pour la **carbamazépine**, autre médicament anti-épileptique à risque tératogène (risque multiplié par 3) et à risques de troubles neurodéveloppementaux, il est maintenant également nécessaire de présenter pour sa délivrance une attestation d'information partagée annuelle entre le médecin et la patiente, fille, adolescente ou femme en âge de procréer.

Ce sera également le cas pour le **topiramate** indiqué dans l'épilepsie ainsi que dans la prévention des crises de migraine mais qui expose en cas d'exposition pendant la grossesse à un risque 2 à 3 fois plus élevé de troubles neurocomportementaux par rapport à l'absence d'exposition (risque élevé de troubles du spectre autistique jusqu'à 6% et survenue de déficience intellectuelle jusqu'à 8% ainsi qu'un risque de troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité, TDAH).

Pour une telle prescription, la prescription initiale annuelle de topiramate devra être réalisée par un médecin compétent « douleur » titulaire d'un DESC, d'une formation spécifique transversale ou d'une validation des acquis de l'expérience.

Pour toutes ces prescriptions, les attestations visent à confirmer que la patiente (ou le patient pour le valproate) a été bien informé(e) des risques pour l'enfant à naître en cas de grossesse et qu'il (elle) a compris la conduite à tenir pour réduire ces risques.

ANSM. Valproate et risques pour l'enfant à naître : les conditions de prescription et délivrance évoluent pour les adolescents et les hommes susceptibles d'avoir des enfants. 13/12/2024.

ANSM. Carbamazépine et grossesse : renforcement de l'information des femmes pour les sensibiliser aux risques encourus pour les enfants à naître. 13/12/2024.

ANSM. Topiramate (Epitomax® et génériques) : évolution des conditions de prescription et de délivrance pour améliorer l'accès aux soins des femmes souffrant de migraines. 13/12/2024.

B. Les vasoconstricteurs oraux à base de pseudoéphédrine maintenant à prescription obligatoire

Ces médicaments utilisés comme décongestionnants nasaux au cours du rhume sont maintenant à prescription médicale obligatoire (sur liste I) depuis le 11/12/2024.

Cette mesure est justifiée par le risque de **complications graves** sous la forme d'**AVC, d'infarctus du myocarde** mais également, comme reconnu de façon plus récente, sous la forme de **syndrome d'encéphalopathie réversible postérieure (PRES)** et de **syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR)**.

La consommation de ces médicaments avait diminué à la suite de mesures comme l'interdiction de publicité auprès du grand public et des campagnes répétées d'information rappelant **ces risques, les nombreuses contre-indications et précautions d'emploi** et le caractère bénin du rhume. Mais, **les ventes étaient reparties nettement à la hausse depuis septembre 2024**.

La nécessité de la prescription médicale des formes nasales de vasoconstricteurs avait été décidée quant à elle il y a plusieurs années.

Une fiche d'information sera prochainement mise à disposition des professionnels de santé à remettre aux patients lors de la prescription ou de la délivrance.

Les spécialités concernées sont :

- Actifed Rhume®,
- Actifed Rhume jour et nuit®,
- Dolirhume Paracétamol et Pseudoéphédrine®,
- Dolirhume Paracétamol Pseudoéphédrine et Doxylamine®,
- Humex Rhume®,
- Nurofen Rhume®,
- Rhinadvil Rhume Ibuprofène/Pseudoéphédrine®,
- Rhinadvilcaps Rhume Ibuprofène/Pseudoéphédrine®,

ANSM. Rhume : ordonnance obligatoire pour toute dispensation de médicament à base de pseudoéphédrine.

C. Risque de méningiomes également avec le désogestrel utilisé pour la contraception

Le risque de méningiome intracrânien est maintenant bien documenté avec certains progestatifs (Androcur®, Lutéran®, Lutényl®, Depo Provéra®, Colprone®)

Une étude récente du groupement d'intérêt scientifique CNAM-ANSM, EPIPHARE, vient de rapporter les résultats d'une étude menée avec des progestatifs utilisés pour la contraception, le désogestrel et le lévonorgestrel soit utilisés seuls (respectivement 75 et 30µg), soit dans le cadre d'une association lévonorgestrel/éthinyloestradiol (150/50µg).

Il s'agit d'une étude cas/témoins menée sur les données du Système National des Données de Santé (SNDS). 8391 femmes opérées d'un méningiome entre 2020 et 2023 ont été incluses. Il n'a été retrouvé un risque majoré de méningiome qu'avec le désogestrel 75µg et chez les femmes de plus de 45 ans. Cette majoration était faible (nettement plus faible qu'avec Androcur®, Lutéran®, Lutényl®) et n'apparaît qu'après 5 ans de prise, étant multiplié par 2 après 7 ans d'exposition.

Il est indiqué qu'en moyenne 1 cas de méningiome est observé pour 67 000 femmes exposées au désogestrel quelle que soit la durée d'exposition et 1 cas pour 17 000 femmes exposées plus de 5 ans.

Des mesures de réduction de ce risque devraient être proposées prochainement. Les spécialités concernées sont Antigone®, Optimizette®, Cézarrette®, Elfasette® et Désogestrel 75µg + nom de laboratoire.

ANSM. De nouvelles données sur le risque de méningiome associé à la prise de progestatifs en contraception orale. 19/12/24.

EPI-PHARE. Contraception orale progestative et risque de méningiome intracrânien. Une étude cas-témoins à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS).

D. Risque suicidaire non confirmé pour la doxycycline, mais surveillance maintenue

La doxycycline est un antibiotique utilisé depuis le début des années 70 pour le traitement de différents types d'infections bactériennes, urinaires, respiratoires, cutanées ainsi que dans l'acné polymorphe juvénile et rosacée et dans la prévention du paludisme.

Depuis plusieurs années ont été rapportés des cas d'idées suicidaires/suicides pouvant être imputés à la prise de ce médicament. Ces cas ont fait l'objet de déclarations de pharmacovigilance et de publications.

Pour cette raison, le PRAC, commission de pharmacovigilance de l'EMA a mis en place fin 2023 une enquête sur cet éventuel risque. En particulier, ont été analysées à côté des cas déclarés en Europe et de ceux ayant fait l'objet de publications, les données d'une base épidémiologique (DARWIN EU).

Après examen de toutes ces données, il a été conclu à l'absence de preuves suffisantes de ce risque. Une surveillance prospective est cependant mise en place avec des rapports périodiques de sécurité.

ANSM. Retour d'information sur le PRAC de décembre 2024 (25-28 novembre). Publié le 09/12/2024.

E. Retrait du marché de l'Alofisel pour traiter les fistules périanales complexes associées à une maladie de Crohn

Ce médicament en suspension injectable (darvadstrocel) correspond à une thérapie cellulaire utilisée en thérapeutique depuis 2020 pour être introduit dans les parois des trajets fistuleux complexes au niveau péri-anal après réponse inadéquate à un traitement conventionnel ou par biothérapie. Il s'agit de cellules souches mésenchymateuses humaines allogéniques d'origine adipeuse.

Le retrait du marché au niveau européen est justifié après analyse des résultats de l'étude ADMIRE-CD II, étude versus placebo qui n'a pas atteint son critère principal d'efficacité (ni aucun des critères secondaires).

ANSM. Alofisel (darvadstrocel) : retrait du marché de l'Union Européenne en raison de l'absence de démonstration d'un bénéfice clinique suffisant justifiant le maintien de son utilisation. 20/12/2024.

F. Pyoderma gangrenosum : un effet indésirable des anti-CD20 ?

Le Medecines Adverse Reaction Committee (MARC) de l'agence du médicament néo-zélandaise a diffusé le 16/01/25 une information pour stimuler la déclaration de cas de pyoderma gangrenosum (nécrose de tissus cutanés avec ulcérations profondes essentiellement au niveau des jambes à l'origine des plaies qui peuvent être très douloureuses) qui pourraient survenir sous traitement par anticorps monoclonal anti-CD20.

Après examen des cas de la littérature et des bases de données de pharmacovigilance, il est conclu en un lien possible (mais *a priori* faible d'après les données disponibles). Le délai médian de survenue des cas se situe autour de 3 ans après le début du traitement (long délai pouvant être à l'origine d'une non-évocation du rôle du médicament).

Les médicaments concernés sont le rituximab (Mabthera®,...), l'obinutuzumab (Gazyvaro®) indiqués dans différents types de lymphomes et pour le rituximab dans plusieurs autres indications, l'ofatumumab (Kesimpta®) et l'ocrelizumab (Ocrévus®), ces deux derniers ayant une indication dans la sclérose en plaques.

La survenue de pyoderma gangrenosum apparaît possible avec la cocaïne et avec différents médicaments comme le sunitinib (Sutent®), le sécukinumab (Cosentyx®) ou l'azacitidine (voir reflets de la littérature dans ce numéro).

Anti-CD20 monoclonal antibodies (rituximab, ocrelizumab, obinutuzumab, ofatumumab) and the possible risk of pyoderma gangrenosum. 16 January 2025.

G. Nouvelle façon de prescrire les analogues du GLP-1 dans le traitement du diabète

A partir du 1^{er} février, la prescription des analogues de GLP-1 dans les indications thérapeutiques remboursables (ITR) est soumise à de nouvelles règles (suite à un arrêté du 10/01/2025 publié dans le Journal Officiel du 15/01/2025). La réglementation concerne le liraglutide (Victoza®), le dulaglutide (Trulicity®) et le sémaglutide (Ozempic®) ainsi que l'exénatide (Byetta®) (qui, en fait, n'est plus commercialisé en France).

La prescription de ces médicaments doit maintenant être associée au remplissage d'un formulaire (papier ou en ligne par un téléservice dédié de l'Assurance Maladie) précisant l'âge du patient (18 et plus pour Ozempic®, 10 ans et plus pour Victoza® et Trulicity®) et l'indication. Il doit être enfin précisé que la prescription est faite en association avec d'autres médicaments destinés au diabète ou en monothérapie seulement en cas de contre-indication à la metformine. Ce formulaire devra être présenté au pharmacien pour que celui-ci délivre le médicament. En l'absence du justificatif ou en cas de prescription hors ITR, le pharmacien ne pourra pas facturer le produit à l'Assurance Maladie.

Cette disposition ne concerne pas les analogues du GLP-1 indiqués dans le traitement de l'obésité Wegovy® (sémaglutide), Saxenda® (liraglutide) qui ne sont pas remboursables.

Les dispositions ainsi prises sont justifiées par un risque de mésusage potentiel avec impact financier et des risques d'effets indésirables (troubles digestifs, pancréatites, hypoglycémies...).

Journal Officiel. Arrêté du 10 janvier 2025 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux prévue au premier alinéa de l'article L.162-17 du code de sécurité sociale et introduisant une condition pour la prise en

charge d'un médicament au titre de son inscription sur cette liste. 15 janvier 2025 (textes 14, 15, 16 et 17).

H. Réactions anaphylactiques après injection sous-cutanée de glatiramère (Copaxone®,...)

Aux USA, la FDA vient de diffuser une alerte sur le risque d'anaphylaxie associée à l'injection d'acétate de glatiramère (Copaxone®) médicament de la sclérose en plaques à la suite de l'enregistrement de 82 cas rapportés d'un tel effet indésirable au système de notification de pharmacovigilance américain.

Ces réactions peuvent survenir dans les suites de la 1^{ère} injection comme à distance **jusqu'à plusieurs années après le début du traitement**. Le délai moyen est de 5 mois.

Sur les 82 cas, 51 ont justifié une hospitalisation dont 13 en unité de soins intensifs et 6 d'évolution fatale. Les symptômes initiaux peuvent être du type réactions immédiates à l'injection. Ce risque doit être connu des patients et des soignants car justifiant bien entendu une prise en charge en urgence. Une information du même type avait été diffusée par l'EMA en juillet 2024. (voir VigipharmAmiens d'octobre 2024).

FDA. FDA adds boxed warning about a rare but serious allergic reaction called anaphylaxis with the multiple sclerosis medicine glatiramer acetate. 22/01/2025.

I. Syndrome de Guillain-Barré et vaccins anti-VRS

La FDA vient d'annoncer qu'elle demandait d'indiquer dans le RCP des vaccins anti-VRS (virus respiratoire syncytial) Abrysvo® et Arexvy®, le risque avec ceux-ci de développement d'un syndrome de Guillain-Barré dans les 42 jours suivant leur injection.

En Europe, ce risque figure (comme rare dans le RCP de ces vaccins) chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

Le risque serait de l'ordre de 9 cas supplémentaires/million d'injections sous Abrysvo® et de 7 cas pour Arexvy®.

A noter que ce risque existe pour d'autres vaccins comme les vaccins contre la grippe.

J. Sémaglutide : risque de neuropathie optique ischémique antérieure non artérielle ?

C'est la question que se pose le PRAC (Comité de Pharmacovigilance de l'EMA) à propos de cet analogue de GLP-1, le sémaglutide (Ozempic®, Wegovy®) à la suite de résultats de deux études observationnelles récentes (alors que 2 autres également observationnelles n'arrivent pas à cette conclusion). Il pourrait s'agir d'une conséquence d'une baisse de flux sanguin en direction du nerf optique pouvant être à l'origine d'une perte de vision par l'œil touché. Les données des études cliniques vont être réanalysées en ce sens ainsi que la surveillance post-AMM.

PRAC. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Factors Committee (PRAC). 13-16/01/2025.

K. Thiocolchicoside (Miorel®,...), renforcement des mesures pour la prévention du risque pour l'enfant à naître

Le thiocolchicoside (Miorel®, génériques) est un médicament (per-os et en injection IM) myorelaxant utilisé en traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en pathologie rachidienne aiguë de l'adulte et de l'adolescent de plus de 16 ans (service médical rendu faible d'après la Haute Autorité de Santé du fait d'un bénéfice clinique non démontré).

L'ANSM vient de transmettre des documents d'information visant à renforcer les mesures visant à prévenir le risque de génotoxicité (risque démontré lors des études de tératogénicité chez l'animal) par rapport aux mesures déjà prises en 2014 (contre-indication pendant la grossesse, au cours de l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode efficace de contraception).

En effet, l'un des métabolites du thiocolchicoside peut être responsable d'aneuploïdie (nombre anormal de chromosomes après division cellulaire) avec modification de l'ADN, risque reconnu d'embryo et foetotoxicité.

Pour les femmes en âge de procréer, l'utilisation de ce médicament est formellement contre-indiquée

en l'absence de contraception efficace ceci jusqu'à un mois après la fin du traitement. Il en est de même chez les hommes en âge de procréer ceci jusqu'à 3 mois après la fin du traitement (ce qui correspond à un peu plus d'un cycle de spermatogénèse).

Il est par ailleurs rappelé les recommandations sur les modalités de traitement : per os 8mg toutes les 12 heures pour 7 jours au maximum et pour la voie IM, 4mg toutes les 12 heures pour 5 jours maximum après s'être assuré de l'absence de grossesse ou d'allaitement.

ASNM. Spécialités contenant du thiocolchicoside : rappels et nouvelles recommandations concernant le risque potentiel de génotoxicité. 05/02/2025.

L. Des entretiens possibles en pharmacie pour le bon usage des opioïdes de palier II

Depuis le 8 janvier 2025 des entretiens peuvent permettre aux pharmaciens d'officine de participer à la prévention d'un mésusage des opioïdes de palier II (tramadol, codéine, dihydrocodéine, poudre d'opium et nalbuphine). Au cours de ces entretiens sont rappelés les règles de bon usage de ces médicaments, le risque de dépendance, les effets indésirables.... Le risque de mésusage est évalué par un questionnaire POMI, Prescription Opioid Misuse Index, comportant 5 questions.

Cet entretien peut être proposé dès la seconde délivrance de ces médicaments si elle intervient dans les 12 mois qui suivent la première. Un tarif de 5 euros est prévu pour cet entretien remboursable à 70% par l'Assurance Maladie (ou à 100% si ALD ou exonération maternité-invalidité).

II - PAS DE MAJORATION DES EFFETS INDÉSIRABLES APRÈS VACCINATION SIMULTANÉE ANTI-GRIPPE ET ANTI-COVID 19 ARN MESSAGER

C'est la conclusion d'une étude randomisée où les patients ont reçu soit une vaccination **anti-grippale** associée à une injection de **placebo** (sérum salé), soit une association vaccin antigrippal et anti-COVID 19 puis 8 – 15 jours plus tard dans le premier cas une vaccination anti-Covid, dans le second une injection de placebo. Cette étude en cross-over a été réalisée aux USA entre octobre 2021 et juin 2023 hors grossesse et à partir de l'âge de 5 ans, sur 335 personnes. Les réactions post-injection (fièvre, frissons, nausées, vomissements, diarrhées, myalgies et/ou arthralgies) dans les 7 jours n'étaient pas différentes entre les vaccinations simultanées par rapport aux vaccinations successives. Chez les plus de 12 ans, étaient évalués des index de qualité de vie pour lesquels aucune différence significative n'était également retrouvée.

Ces résultats confortent la proposition de réaliser simultanément ces deux vaccinations pour favoriser une meilleure couverture vaccinale comme cela a été réalisée en France fin d'année dernière pour les personnes âgées sur recommandation de la DGS.

Walter EB. et al. Safety of simultaneous vs sequential mRNA COVID-19 and inactivated influenza vaccines. *A randomized clinical trial. AMA Netw Open.* 2024;7(11): e2443166. Doi :10.1001/jama-networkopen.2024.43166.

III - DE NOUVEAUX EFFETS INDÉSIRABLES DU PARACÉTAMOL ? UNE ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE CHEZ LES PERSONNES AGÉES

Le paracétamol est le médicament le plus prescrit en France selon les données de la CNAM en particulier le Doliprane®. Le risque d'une toxicité hépatique dose-dépendante est connu de longue date d'où les limites à apporter pour son utilisation en

termes de dose et de durée de traitement (et sa contre-indication en cas d'insuffisance hépatocellulaire).

Une étude britannique récente portant sur les effets indésirables potentiels du paracétamol chez les patients âgés vient d'être publiée. Il s'agit d'une étude de cohorte réalisée sur la base de données CPRD (Clinical Practice Research Datalink). Au sein de la cohorte, ont été sélectionnés des patients d'au moins 65 ans suivis par des médecins généralistes participant à cette base de données, ayant reçus au moins deux prescriptions de paracétamol sur une période de 6 mois. Ont été appariés deux groupes de 79024 patients l'un ayant reçu du paracétamol, l'autre n'en ayant pas reçu (âge moyen 75 ± 8 ans, dont 62% de femmes, suivis 1 ± 4 ans).

Il est mis en évidence dans cette étude un léger surrisque de complications digestives à type de perforation d'ulcères, ulcères aigus ou saignements (+24%), d'ulcères gastro-intestinaux non compli-

qués (+ 20%) et, de façon moindre, insuffisance cardiaque (+ 9%), HTA (+ 7%) et insuffisance rénale chronique (+ 19%).

Argument pour revoir l'utilisation du paracétamol chez les personnes âgées ? Il faut garder en tête les biais inhérents aux études observationnelles. Malgré la faiblesse du signal, qui nécessite une confirmation par d'autres études, il convient de déconseiller une utilisation trop large et systématique du paracétamol en particulier chez les personnes âgées.

Kaur J. et al. Incidence of side effects associated with acetaminophen in people aged 65 years or more. A prospective cohort study using data from the Clinical Practice Research Datalink. *Arthritis Care Res*, 2024 nov, doi: [10.1002/acr.25471](https://doi.org/10.1002/acr.25471)

IV - DONNÉES ACTUELLES SUR LA CARDIOTOXICITÉ DES INHIBITEURS DES POINTS DE CONTRÔLE DE L'IMMUNITÉ

Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (anti-CTLA-4 ou PD-1 ou PD-L1) constituent une avancée majeure dans le traitement de nombreux cancers (le plus souvent en association avec d'autres types d'immunothérapie, de thérapies ciblées, des agents cytotoxiques classiques et de la radiothérapie) avec amélioration nette de la survie, de la qualité de vie.... Des effets indésirables spécifiques liés à leur mécanisme d'action peuvent cependant être associés à ces traitements. Ces effets identifiés comme de mécanisme immunologique peuvent concerner de nombreux systèmes et organes.

Deux mises au point récentes faisant état des données publiées sur le sujet concernant des effets indésirables des inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité au niveau du système cardiovasculaire (1, 2).

Les myocardites constituent le risque d'effet indésirable cardiaque à évoquer en premier lieu. Leur fréquence est variable selon les données disponibles généralement autour de 1% (0.04 à 3.1) en monothérapie par inhibiteurs des points de contrôle immunitaires. En cas d'association de deux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, celle-ci est majorée.

Le risque de survenue de myocardite apparaît globalement multiplié par 3,5 par rapport à des administrations de chimiothérapie seule ou versus placebo dans les essais thérapeutiques. Les myocardites surviennent précocement le plus souvent après la 1^{ère} ou 2^{ème} perfusion (dans 80% des cas dès les premiers mois) et peuvent être dans un peu moins de la moitié des cas d'évolution fatale.

Il est observé dans les cas où des données histologiques sont disponibles une infiltration par des cellules T CD4 et CD8 et des macrophages au niveau du tissu myocardique ainsi qu'au niveau des voies de conduction avec nécrose de cardiomyocytes.

Ces myocardites peuvent être associées à la survenue d'atteintes des muscles squelettiques (myosites, myasthénie), on parle alors d'« overlap syndrome ». Ceci est observé plus volontiers dans les cas de survenue très précoce après la première administration.

Dès l'apparition du moindre élément pouvant suggérer la possible survenue d'une myocardite, il convient de réaliser rapidement un ECG, un dosage de troponine et de peptides natriurétiques et une échographie cardiaque transthoracique. Ensuite, pourra être réalisée une IRM cardiaque ou en cas de contre-

indication à l'IRM, il pourra être réalisée une tomographie par émission de positons (PET) au 18F-FDG.

Les autres atteintes cardiaques potentiellement observées sous inhibiteurs de points de contrôle immunitaire sont des atteintes péricardiques (risque multiplié par 2,7 versus chimiothérapie seule ou placebo), des syndromes coronariens aigus, des troubles du rythme ou de la conduction (bloc auriculo-ventriculaire, arythmies supraventriculaires ou ventriculaires), des insuffisances cardiaques.

Il n'est par contre pas observé de majoration du risque d'AVC.

Une étude toute récente (3) a évalué la majoration du risque d'évènements cardiaques indésirables (dans leur ensemble), celle-ci est confirmée, en particulier le risque d'évolution fatale de ceux-ci (multiplié par 2,7).

Ces effets indésirables cardiaques de mécanisme immunologique doivent être connus des cliniciens

qui utilisent ces thérapeutiques dont les bénéfices dans le domaine de la cancérologie apparaissent très importants. Une vigilance s'impose pour détecter le plus rapidement possible ces effets indésirables. Ils sont à prendre en charge de manière rapide et multidisciplinaire et justifient une corticothérapie à fortes doses.

(1). Rashi E. et al. Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors : a guide for clinicians. *Drug Safety* 2023 ; 46 : 819-833. <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01320-5>

(2). Sharma A. et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiotoxicity : a comparative meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *J. American Heart Assoc* 2024. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.03262>

(3). Kwan JM et al. Adverse cardiovascular events and cardiac imaging findings in patients on immune checkpoint inhibitors. *PLoS One*. 2 déc 2024. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0314555>

V - CAS DE ZONA ATYPIQUES SOUS INHIBITEURS DE JAK

Les inhibiteurs de JAK (Janus Kinase) sont de plus en plus utilisés pour le traitement de différentes pathologies inflammatoires et auto-immunes chroniques.

Une publication canadienne récente (1) fait état des cas de 2 patientes ayant développé des formes de zona atypique survenues sous traitement par upadacitinib (Rinvoq® cp à 30mg dans les deux cas) dans le premier cas pour dermatite atopique, dans l'autre pour syndrome hyperéosinophilique (respectivement depuis 17 et 3 mois). Il s'agissait dans un cas de la survenue de douleurs de la mâchoire avec gonflement de la joue et lésion ayant un aspect d'ulcération friable d'aspect tumoral avec nécrose centrale. Dans l'autre cas, il s'agissait de multiples ulcères sur un avant-bras et au niveau du dos. Un bilan complet réalisé dans les deux cas mettait en évidence des résultats positifs pour le VZV (virus varicelle zona). Dans un des deux cas, la patiente avait été vaccinée dans le passé contre le VZV. Dans les deux cas, les tableaux très atypiques de zona ont été confirmés par histologie tissulaire et par détection d'ADN viral.

Le risque de réactivation virale sous inhibiteurs de JAK (en particulier JAK 1) s'explique par leur mécanisme d'action qui réduit les défenses immunitaires de l'organisme du fait de l'inhibition de l'interféron α (lequel a dans ses effets celui d'inhiber fortement la réplication du VZV). Ce risque est dose-dépendant comme le montre une étude réalisée en 2022 (2). Celle-ci comparait deux groupes de patients l'un traité par une dose élevée d'upadacitinib (30mg), l'autre à une dose plus faible (15mg). Un zona est apparu plus souvent avec la dose la plus forte (12.5 vs 6.4%). Des infections zostériennes disséminées également étaient plus fréquentes dans le groupe avec la dose la plus élevée (7.3 vs 5.9%). Ceci confirme l'augmentation (dose-dépendante) par l'upadacitinib de risque de réactivation du VZV.

Des tableaux cliniques inhabituels de zona sous inhibiteur de JAK peuvent poser problème dans leur diagnostic étant donné leur caractère souvent atypique alors que la précocité du traitement est un facteur pronostique majeur.

- (1) Green R. et al. Two cases of atypical herpes zoster in people taking oral Janus kinase inhibitors. CMAJ 2024 Jul 15;196(25): E875–E877. doi: [10.1503/cmaj.240221](https://doi.org/10.1503/cmaj.240221)
- (2) Winthrop K.L. et al. Incidence and risk factors for herpes zoster in patients with rheumatoid

arthritis receiving upadacitinib : a pooled analysis of six phase III clinical trials. Rheumatol 2022 ; 81 : 206-13.

VI - MÉDICAMENTS POUVANT ÊTRE EN CAUSE DANS LA SURVENUE DE PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES

La survenue de pneumopathies médicamenteuses est relativement rare. Il convient d'en faire le diagnostic aussi précocément que possible pour interrompre la prise du médicament qui pourrait en être responsable. Ces effets indésirables sont rares et, du fait de cette faible incidence, détectés le plus souvent seulement après la mise sur le marché d'où l'importance de leur notification à la pharmacovigilance.

Une analyse a porté sur les cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance Française depuis sa création du 01/01/1985 jusqu'au 01/04/2022 (1).

7234 cas de pneumopathies interstitielles pouvant être imputées (de plausibles à très vraisemblables) à un (ou plusieurs) médicament(s) ont été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance française (pour des personnes de plus de 18 ans) depuis la mise en place de celle-ci (01/01/1985) jusqu'au 01/04/2022. Ces cas étaient classés graves pour 96.7% d'entre-eux avec, dans 13% des cas, une évolution fatale.

L'amiodarone vient très nettement en tête (10%) dans les cas notifiés retenus (premier médicament pour toutes les périodes analysées sauf après 2020, où il est classé second après les vaccins anti-Covid du fait du grand nombre de patients concernés). Le délai moyen de survenue était de 12,6 mois, ce qui correspond aux données de la littérature.

Le **méthotrexate** apparaît ensuite dans cette liste (31% avec délai moyen de survenue de 4 mois) en 2^{ème} place dans cette liste jusqu'en 2020 (alors dépassé non seulement par les vaccins Covid (à considérer en fonction du nombre de patients vaccinés) mais aussi par les **inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité** (surtout **nivolumab** et **pembrolizumab**).

Les autres médicaments imputés étaient des médicaments utilisés en cancérologie, essentiellement la

bléomycine, le docétaxel et la gemcitabine ? rituximab, évérolimus, paclitaxel, fluorouracile ; viennent ensuite la classe des statines, des médicaments anti-infectieux (en tête de ceux-ci daptomycine et nitrofurantoin), des médicaments anti-rhumatismaux modifiant la maladie (DMARDS) et de différents agents immuno-modulateurs et immuno-suppresseurs.

Une étude, également publiée en 2024 (2), a analysé les cas de pneumopathies interstitielles médicamenteuses déclarés au système de pharmacovigilance des USA (FAERS) entre 2004 et 2021. En termes de fréquence des cas enregistrés, les 5 premiers médicaments retenus comme pouvant être en cause sont le méthotrexate, la doxorubicine, le pembrolizumab, le nivolumab, l'amiodarone.

L'ensemble de ces résultats est difficile à interpréter car basé uniquement sur l'incidence des déclarations aux systèmes de pharmacovigilance et ne prenant pas en compte le nombre des patients prenant ces médicaments.

Il importe de savoir évoquer ce diagnostic. En effet, l'arrêt du médicament pouvant être en cause ? associé à une corticothérapie est à envisager en raison du risque potentiel d'évolution fatale.

- (1) Yavordios S. et al. Diffuse lung diseases ascribed to drugs : a nationwide observational study over 37 years using the French pharmacovigilance database. Eur. Resp. J. 2025 fev, 65 (2), 2400756, doi : [10.1183/13993003.00756-2024](https://doi.org/10.1183/13993003.00756-2024)
- (2) Tingting Jiang et al. Drug-induced interstitial lung disease: a real-world pharmacovigilance study of the FDA Adverse Event Reporting System from 2004 to 2021. Ther Adv Drug Safety 2024 ; 15 : 1-18. Doi : [10.1177/20420986231224227](https://doi.org/10.1177/20420986231224227).

VII - REFLETS DE LA LITTÉRATURE

AMIODARONE (Cordarone®...)

Dermatite psoriasiforme

Cas rapporté chez une patiente âgée de 73 ans traitée au long cours pour une fibrillation auriculaire, une HTA, un diabète. Un mois après introduction d'un traitement par amiodarone, apparition progressive d'une éruption cutanée généralisée sous la forme de plaques érythémateuses confluentes couvrant le dos et le tronc. Pas d'autre anomalie clinique, bilan biologique sans anomalie particulière. A la biopsie, parakératose, infiltration à éosinophiles du derme papillaire, lésions psoriasiformes à l'histologie. Arrêt de l'amiodarone et corticothérapie. Evolution favorable sans récurrence ultérieure (sans reprise d'amiodarone).

Agrebi M. et Al. Psoriasiform dermatitis: case report. Annals of Pharmacotherapy. déc 2024;58(12):1249-1250.

AZACITIDINE (Vidaza®,...)

Pyoderma gangrenosum

Patiente âgée de 58 ans traitée pour leucémie myéloïde. Pendant le 10ème cycle de 7 jours (cycle d'injections sous-cutanées toutes les 4 semaines),

fièvre et apparition d'ulcérations inflammatoires exsudatives, érythémateuses, très douloureuses avec partie centrale nécrotique. Après bilan complet et biopsie, le diagnostic de pyoderma gangrenosum est retenu. Après arrêt de l'azacitidine, corticothérapie et traitement initial par ciclosporine, l'évolution a été favorable permettant la baisse de la dose puis l'arrêt de la corticothérapie. Effet indésirable cité par le RCP du médicament (comme peu fréquent).

Maral S. et al. Azacitidine-related pyoderma gangrenosum. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. mars 2025;152(1).

HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquenil,...)

Pustulose éxanthématique aigüe généralisée

Cas rapporté chez une patiente âgée de 36 ans. Après 7 jours de prise du médicament, apparition de nombreuses pustules érythémateuses sur tout le corps. Biologiquement, hyperleucocytose, augmentation de la CRP. A la biopsie, pustules spongiformes intra-épidermiques avec oedème papillaire. Profil HLA décrit. Traitement symptomatique, corticothérapie et administration d'immunoglobu-

lulines. Evolution favorable.

Zheng Q et al. Hydroxychloroquine-induced acute generalized exanthematous pustulosis with HLA-typing. Pharmacogenomics. juin 2024;25:569-572.

LEFLUNOMIDE

(Arava®)

Neuropathie périphérique

Série de 4 cas extraits d'une étude de suivi rétrospective de 482 patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde. Dans tous les cas, évolution favorable à l'arrêt du traitement par léflunomide. Chez un des patients, réintroduction de léflunomide 32 mois plus tard et réapparition de la neuropathie périphérique d'évolution favorable après son arrêt définitif.

Kaur G. et al. The prevalence and clinical features of leflunomide-associated peripheral neuropathy in patients with rheumatic disease in a New Zealand cohort. International Journal of Rheumatic Diseases. sept 2024;27(9).

MINOCYCLINE (Mynocine,...)

DRESS syndrome avec réaction leucémoïde

Cas rapporté chez un adolescent de 16 ans dans le

cadre d'un traitement par minocycline d'une acné. Celui-ci est hospitalisé pour fièvre, oedème facial et formations croûteuses au niveau du cuir chevelu évoluant depuis une semaine. Le bilan biologique retrouve une leucocytose à 52080/mm³ avec 34% de neutrophiles, 48% de lymphocytes. Il existe également une hyperéosinophilie sévère à 4110/mm³. Le bilan est par ailleurs normal permettant d'éliminer une leucémie ou une infection virale. Le traitement par minocycline est interrompu et une corticothérapie instaurée. Evolution favorable tant sur le plan des symptômes cliniques que sur celui des anomalies hématologiques qui se corrigent progressivement. A distance, celles-ci disparaissent définitivement.

Shea M et al. Leukemoid reaction in minocycline-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: A brief report. Pediatric Dermatology. janv 2024;41(1):141-142. DOI :10.1111/pde.15392

OLMESARTAN (Aldés®, Olmetec®,...) Entéropathie

Patiente âgée de 90 ans admise aux urgences hospitalières pour choc hypovolémique dans un contexte de diarrhée profuse. Elle était traitée au long cours pour

HTA par association olmesartan/amlodipine et hydrochlorothiazide depuis 4 ans. Au cours des derniers mois, elle avait été hospitalisée à plusieurs reprises pour des épisodes répétés de diarrhées sans qu'aucune cause n'ait été retenue pour ces épisodes. Après chacun de ces épisodes, le traitement était repris avec de nouveaux épisodes survenant de plus en plus précocement. Suite à la dernière hospitalisation, arrêt **définitif** de l'olmesartan avec absence de récurrence sur un suivi de plusieurs années. Effet indésirable très rare reconnu depuis une douzaine d'années (dont une publication amiénoise dans *Thérapie* en novembre 2013), observé (rarement) avec cet antagoniste des récepteurs à l'angiotensine (et beaucoup plus exceptionnellement avec d'autres médicaments de cette classe) **imposant l'arrêt définitif** du médicament (après bilan complet éliminant en particulier une maladie coeliaque). *Chabenet F et al. Entéropathie induite par les sartans. Revue Médicale Suisse. 2024;20(887):1665-1668. DOI :10.53738/REVMED.2024.20.887.1665*