

# VigipharmAmiens



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

## CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

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

### Rédacteur en chef

Pr. M. Andréjak

### Ont également participé à ce numéro :

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

La revue VIGIPHARMAMIENS  
est élaborée sans financement  
externe et sans conflit d'inté-  
rêt.

Les anciens numéros et une  
fiche de déclaration sont dis-  
ponibles sur notre site web :

<http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens>

Reflets de la littérature :  
<https://www.zotero.org/vigi-pharmamiens/items>

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

2

- A. Profil de sécurité confirmé pour le Gardasil 9® .....2
- B. Pas de prise excessive de carbonate de calcium par la femme enceinte .....2
- C. Confirmation d'un rapport bénéfice/risque favorable pour le nirsévimab (Beyfortus®) pour la prévention de la bronchiolite du nourrisson .....2
- D. Point sur le dépistage de déficit en DPD pour la prescription de fluoropyrimidines. 3
- E. Obligation d'une ordonnance sécurisée pour la prescription de tramadol et de codéine repoussée au 1<sup>er</sup> mars .....3
- F. Message de la FDA sur le risque de pneumopathie d'inhalation lors d'une anesthésie générale chez un patient sous agonistes GLP-1 .....3

## II - IBUPROFÈNE ET RISQUE INFECTIEUX

4

## III - DOUBLEMENT DU RISQUE D'HÉMORRAGIES APRÈS PRISE D'A.I.N.S. PAR UN PATIENT SOUS ANTICOAGULANT ORAL (AVK OU AOD)

4

## IV - RISQUE (MODÉRÉ) D'APPARITION DE DIABÈTE SOUS STATINES

5

## V - RÔLE NON DÉMONTRÉ DES FLUOROQUINOLONES DANS LA SURVENUE DE PNEUMOTHORAX SPONTANÉ

6

## VI - SEMAINE DE PHARMACOVIGILANCE DES C.R.P.V. HAUTS- DE-FRANCE

6

- A. Une année de Pharmacovigilance (2023-2024) .....6
- B. Syndrome des jambes sans repos (SJSR) .....7
- C. Syndrome occlusif sous psychotropes .....8
- D. Priapisme iatrogène .....8
- E. Hypopigmentation cutanée induite par les médicaments .....8
- F. Uracilémie/5FU et insuffisance rénale .....9
- G. Risques liés à la consommation de clenbutérol chez l'Homme .....10
- H. Syndrome d'auto-brasserie .....10
- I. Algie vasculaire de la face après vaccination Covid-19 .....11
- J. Pourvu qu'elles soient douces. Effets indésirables : médicaments ou plantes ? .....11
- K. Actualités d'addictovigilance .....13

## REFLETS DE LA LITTÉRATURE

14

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

## A. Profil de sécurité confirmé pour le Gardasil 9®

Le Gardasil 9®, suspension injectable en seringue préremplie, vaccin anti-papillomavirus humain (HPV) utilisé pour la campagne de vaccination HPV dans les collèges, fait l'objet d'une surveillance étroite de pharmacovigilance.

L'ANSM vient de publier une synthèse des cas rassemblés par le réseau des CRPV sur la période 16/01/24 - 15/06/24.

Aucun nouveau signal de sécurité du vaccin sur cette période, les EI (connus et non graves) pouvant être rapportés à la vaccination étaient pour l'essentiel des réactions au site d'injection (douleurs, rougeurs, inflammations), des céphalées, des sensations de vertige, des troubles gastro-intestinaux, de la fièvre, de la fatigue. Ces effets surviennent rapidement après la vaccination et disparaissent ensuite rapidement.

Ce dispositif de surveillance est maintenu pour la campagne qui commence.

Pour rappel, en raison du risque de malaise et de syncopes parfois sans symptôme préalable, en particulier chez les adolescents, les personnes vaccinées doivent faire l'objet d'une surveillance pendant les 15 minutes qui suivent la vaccination.

ANSM. Campagne vaccinale contre les infections à papillomavirus humain (HPV) : les dernières données confirment de nouveau le profil de sécurité du vaccin Gardasil 9. 23/10/2024.

## B. Pas de prise excessive de carbonate de calcium par la femme enceinte

Santé Canada vient de diffuser des recommandations pour éviter que les femmes enceintes ne consomment trop d'anti-acides à base de carbonate de calcium. Le risque qui pourrait être plus élevé chez elles est, en effet, de présenter un "milk-alkali syndrome" aussi appelé "syndrome des buveurs de lait".

Ce syndrome correspond à une triade hypercalcémie, alcalose métabolique aiguë et insuffisance rénale avec calcifications systémiques.

Il semblerait que les modifications hormonales qui se développent pendant la grossesse majorent l'absorption gastro-intestinale du calcium. Cette mise en garde de Santé Canada fait suite à l'enregistrement par la pharmacovigilance canadienne de cas d'un tel syndrome chez des femmes enceintes. Des cas existent par ailleurs dans la littérature (généralement avec des quantités ingérées importantes voire très importantes).

Les antiacides contenant du carbonate de calcium commercialisés en France sont le GAVISCONELL® (cp à croquer), MARGA® (cp à sucer), RENNAXT® 750 mg (gomme à mâcher), RENNIE DEFLATINE (cp à croquer), RENNIE® (cp), RENNIE (cp à croquer orange), RENNIE® (cp à croquer). Ils sont disponibles sans ordonnance.

Health Canada. Calcium carbonate antiacids and milk-alkali syndrome in pregnancy. Health Product InfoWatch - Août 2024.

## C. Confirmation d'un rapport bénéfice/risque favorable pour le nirsévimab (Beyfortus®) pour la prévention de la bronchiolite du nourrisson

L'ANSM fait état des résultats de l'enquête de pharmacovigilance menée à ce sujet ainsi que de deux études d'efficacité menées par l'Institut Pasteur et Santé Publique France en ce qui concerne le traitement préventif de la bronchiolite due au VRS (Virus Respiratoire Syncytial) chez le nouveau-né et le nourrisson par l'anticorps monoclonal humain de type IgG1 kappa (nirsévimab, Beyfortus®).

Le suivi des effets indésirables fait état de 198 cas déclarés pour 244 495 doses délivrées dont les  $\frac{3}{4}$  correspondaient à un défaut d'efficacité (apparition d'une bronchiolite malgré le traitement préventif, ceci sans facteur de risque identifié). Des cas de syndrome grippal, baisse transitoire d'appétit, baisse du tonus musculaire, tous d'issue favorable, ont été rapportés.

Sur le plan de l'efficacité, il apparaît que **5 800 hospitalisations pour bronchiolite après passage aux urgences entre le 15/09/2023 et le 31/01/2024 ont été évitées.**

Un suivi est mis en place pour la 2<sup>ème</sup> campagne de vaccination avec une attention particulière pour les

effets indésirables graves ou inattendus (c'est-à-dire non listés dans le RCP).

ANSM. Prévention de la bronchiolite du nourrisson : les premières données de pharmacovigilance confirment le profil de sécurité du nirsévimab. 30/09/2024.

#### **D. Point sur le dépistage de déficit en DPD pour la prescription de fluoropyrimidines.**

---

Le 6<sup>ème</sup> rapport du suivi de pharmacovigilance de la toxicité des traitements par 5-fluoropyrimidines ou 5-FU et capécitabine, Xeloda®) vient d'être publié. Les conclusions de ce rapport sont rassurantes car ne contenant (comme celles du précédent sur la période 2020-2022). Pas de cas évitable de décès ou de mise en jeu du pronostic vital associé à un déficit en DPD (dihydropyrimidine déshydrogénase, l'enzyme qui permet l'élimination de ces médicaments de chimiothérapie).

Un déficit complet en DPD est en effet une contre-indication absolue à ces traitements. En cas de déficit partiel, la nécessité d'un suivi renforcé et d'une posologie réduite (seulement lorsque le bénéfice attendu surpasse le risque) s'impose.

Il est par ailleurs indiqué par l'ANSM que la mesure de l'uracilémie doit être interprétée avec prudence en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère (risque de diagnostic erroné et donc de perte de chance pour le patient du fait d'un sous-dosage).

Pour rappel, le dépistage de ce déficit par phénotypage (mesure de l'uracilémie) est obligatoire depuis 2019 et la prescription doit comporter la mention « résultats de l'uracilémie pris en compte ». Il est noté dans le rapport actuel que la transmission de l'information sur le statut DPD n'est pas encore optimale entre les différents professionnels de santé.

Depuis le 31 mai 2024, l'utilisation d'une fluoropyrimidine sans recherche préalable d'un déficit en DPD est un « never event » dans la liste actualisée de ceux-ci.

ANSM. Point de situation sur les traitements par fluoropyrimidines et la recherche obligatoire d'un déficit en DPD. 05/11/2024.

#### **E. Obligation d'une ordonnance sécurisée pour la prescription de tramadol et de codéine repoussée au 1<sup>er</sup> mars**

---

Nous avons fait état de cette obligation dans le VigipharmAmiens d'octobre 2024 (décision annoncée par l'ANSM le 24/09). Elle devait prendre effet en date du 1<sup>er</sup> décembre. Cette date est repoussée au 1<sup>er</sup> mars 2025 de façon à laisser le temps aux prescripteurs et aux pharmaciens de se préparer. Il en est de même pour la durée maximale de prescription (au maximum trois mois).

ANSM. Mise à jour de l'information sur la prescription de tramadol et codéine. Actualisation du 25/11/2024.

#### **F. Message de la FDA sur le risque de pneumopathie d'inhalation lors d'une anesthésie générale chez un patient sous agonistes GLP-1**

---

La FDA vient de diffuser une information sur ce risque avec les agonistes des récepteurs GLP-1 de plus en plus largement utilisés en particulier aux USA. Celle-ci est ajoutée aux mises en garde et précautions d'emploi de leur RCP (ainsi que sur un message sur les boîtes du médicament).

Les signalements de pneumopathies d'inhalation lors d'une anesthésie générale (malgré une bonne observance de la période de jeûne préalable) ou d'actes réalisés sous sédation profonde se sont en effet multipliés et s'expliquent par le ralentissement de vidange gastrique lié à la stimulation GLP-1.

Des cas de difficultés de préparation intestinale avant réalisation d'une coloscopie ont été également rapportés. Les patients doivent impérativement être informés de ce risque et faire état de ce type de traitement avant tout acte sous AG ou sédation profonde.

L'ANSM avait communiqué à ce sujet en juillet dernier à la suite des recommandations du comité européen de pharmacovigilance (PRAC), voir le VigipharmAmiens d'octobre 2024.

FDA updates GLP-1 label with pulmonary aspiration. Warning document. 6 nov 2024.

## II - IBUPROFÈNE ET RISQUE INFECTIEUX

La Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique (SFPT) vient de diffuser un nouveau message sur le risque d'aggravation d'infections bactériennes en particulier streptocoques dans les suites d'une prise d'AINS en particulier d'ibuprofène dans un contexte de douleur aiguë et/ou de fièvre et/ou de toux, ceci même en cas d'association à un antibiotique (1).

Un rapport récent de pharmacovigilance sur les notifications d'infections streptococciques graves associées à la prise d'AINS a été présenté à l'ANSM par les CRPV de Tours et de Marseille. Ceci fait suite à la déclaration de 4 cas pédiatriques (dont 3 d'évolution fatale) d'infection à streptocoques A après une prise d'ibuprofène dans les 48 heures qui précédaient.

De nombreux cas évalués dans ce rapport concernaient des enfants ou des jeunes adultes sans facteur de risque particulier.

Au cours des dernières années, 21% des EIG notifiés avec l'ibuprofène utilisé à visée antipyrétique ou antalgique correspondaient à une infection grave (ou à une aggravation d'infection bactérienne d'origine streptococcique) dans la majorité des cas et presque exclusivement sous une forme invasive.

Par ailleurs, de nombreuses données expérimentales récentes font état du risque avec les AINS de la facilitation **de la diffusion des streptocoques** (par l'intermédiaire de la vimentine qui agit comme

médiateur de l'adhésion locale des streptocoques et de leur prolifération) et du **caractère nécrosant tissulaire de ces infections**.

Il existe actuellement en Europe une recrudescence des infections invasives à Streptocoques A. Dans ce contexte, la délivrance et la prescription d'ibuprofène, de kétoprofène et de fénoprofène pour traiter la fièvre, la douleur non rhumatologique apparaît être une pratique à risque même sur une courte durée et/ou en association à une antibiothérapie.

L'ANSM avait communiqué en avril 2023 (2) sur ce risque d'infection invasive grave à streptocoques (après une première mise en garde à ce sujet en 2020), voir le VigipharmAmiens d'avril-mai 2023.

Il est rappelé quelques précautions qui s'imposent à ce sujet dont celles de **privilégier en cas de douleur, fièvre, le paracétamol et de recourir à des faits et gestes simples en cas de fièvre modérée** (moins d'épaisseur de vêtements, pièce fraîche et aérée, boisson d'eau fraîche).

- (1) Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Ibuprofène et symptômes infectieux : des liaisons portentiellement dangereuses ? Pharmacofact, 14 novembre 2024.
- (2) ANSM. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves. 28/04/2023.

## III - DOUBLEMENT DU RISQUE D'HÉMORRAGIES APRÈS PRISE D'A.I.N.S. PAR UN PATIENT SOUS ANTICOAGULANT ORAL (AVK OU AOD)

Les études permettant de bien définir le risque hémorragique en cas d'association anticoagulant oral + AINS restent limitées et des questions restent encore ouvertes : différences entre AVK et AOD vis-à-vis de ce risque ? des AINS plus en cause que d'autres ? types hémorragiques plus à risque de survenue ? quels AINS sont le plus à risque ?

Des auteurs du Danemark (1) ont évalué ce risque en utilisant les données de 51794 patients telles qu'elles peuvent être extraites de registres nationaux (réputés pour leur rigueur).

Ces patients avaient reçu un traitement anticoagulant oral (AVK ou AOD) pour le traitement d'accidents thrombo-emboliques veineux entre le 01/01/2012 et le 31/12/2022.

Ces données ont été analysées à l'aide du modèle de risques proportionnels de COX avec des ajustements visant à prendre en compte des facteurs potentiels de confusion.

Le risque de saignement pour 100 patients/années était de 3,5 (IC 95% : 3,4-3,7) en l'absence de prise concomitante d'AINS et de 6,3 (IC 95% : 5,1-7,9) en

cas d'association à un AINS. Le risque d'hémorragie gastro-intestinale était multiplié par 2,24 sous AINS, et par 3,2 (IC 95% : 1,65-6,19) pour les hémorragies intracrâniennes. Il l'était également, quoique de façon moins importante pour les hémorragies intrathoraciques (risque x 1,36 non significatif) de même que pour les hématuries (x 1,57 non significatif).

Le risque d'anémie liée à des saignements était quant à lui trouvé multiplié par 2,99.

Il n'a pas été mis en évidence dans cette étude de différence significative entre AOD et AVK concernant la majoration du risque hémorragique en cas d'introduction d'un AINS. Il est par contre observé que si cette majoration existe avec tous les AINS avec un hazard ratio ajusté de 2,09 (1,7 – 2,62) pour l'ensemble des AINS, ce chiffre était de 1,79 (1,36 – 2,36) pour l'ibuprofène, de 3,30 (1,82 – 5,97) pour le diclofenac et de 4,10 (2,13 – 7,91) pour le naproxène.

Il apparaît donc, comme cela est souligné dans l'éditorial qui accompagne cette publication (2), que le risque de complications hémorragiques sous anticoagulant oral est majoré de façon importante en cas de prise associée d'AINS et que ceux-ci doivent, dans la mesure du possible, être évités et si cette prise apparaît absolument nécessaire de la faire à la dose la plus faible et pendant la durée la plus courte possible.

- (1) Pedersen SR et al. Bleeding risk using non-steroidal anti-inflammatory drugs with anticoagulants after venous thromboembolism : a nationwide Danish study. Eur. Heart J. 2024, ehae 736, <https://doi.ORG/10.1093/eurheartj/ehae736>
- (2) Parker W.A.E., Storey RF. Oral anticoagulation and non-steroidal anti-inflammatory drugs : a recipe for bleeding. Eur. Heart J. 2024, ehae 795, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae795>.

#### IV - RISQUE (MODÉRÉ) D'APPARITION DE DIABÈTE SOUS STATINES

Plusieurs publications avaient déjà fait état d'un effet diabétogène potentiel des statines. Une méta-analyse vient d'être publiée par le groupe Cholestérol Treatment Trialists Collaboration. Celle-ci a porté sur des données recueillies chez 123 940 patients (dont 25 701 diabétiques) inclus dans 19 essais thérapeutiques randomisés en double aveugle versus placebo. Les statines étaient utilisées à des doses variables, élevées dans 4 essais portant sur 30 724 patients dont 5 340 diabétiques.

Le suivi dans ces études était en moyenne de 4,3 ans. A l'issue de ce suivi, les doses faibles à modérées de statines étaient associées à l'apparition de 2 420 cas de diabète pour 39 179 patients (1,3%/an) soit une majoration à la limite de la significativité (rapport de risque de 1,10 avec IC 95% entre 1,04 et 1,16). Les doses élevées correspondant à un traitement intensif étaient associées à la survenue de 1 221 cas de diabète chez 9 859 patients (4,8%/an) versus 905/9859 patients sous placebo (3,5%/an) ce qui correspond à un rapport de risque de 1,36 (1,25-1,48).

En l'absence de diabète préalable, la glycémie a faiblement augmenté de 0,04 mmol/l (0,03-0,05) pour les doses faibles à modérées et également de 0,04 (0,02-0,06) pour les doses plus élevées, les taux

d'HbA1c augmentant respectivement de 0,06% et de 0,08%.

En cas de diabète préexistant, la majoration de la glycémie a été de + 10% pour les doses faibles à modérées de statines et de + 24% aux doses élevées.

Ces résultats confirment donc un risque dose-dépendant, celui-ci étant cependant faible, le seuil permettant d'affirmer l'existence d'un diabète n'étant atteint qu'en cas de valeur de glycémie initiale limite.

Ces études confirment néanmoins clairement de façon indiscutable le **bénéfice des statines sur le risque cardio-vasculaire lorsque les taux de LDL cholestérol sont élevés, ceci même s'il existe un certain degré d'effet diabétogène de ces médicaments.**

Cholesterol Treatment Trialists (CTT). Collaboration. Effects of Statin Therapy on diagnoses of new-onset diabetes and worsening glycaemia in large-scale randomized blinded statin trials : an individual participant data meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024 ; 12 : 306-19.

## V - RÔLE NON DÉMONTRÉ DES FLUOROQUINOLONES DANS LA SURVENUE DE PNEUMOTHORAX SPONTANÉ

Les fluoroquinolones peuvent être à l'origine d'évènements indésirables qui sont la conséquence de modifications de la structure du collagène (essentiellement de type I et III), en particulier des atteintes tendineuses dont ruptures, des anévrismes et/ou dissections aortiques valvulaires, décollements de rétine.

Les modifications de synthèse du collagène sont liées à un excès d'activité des MMP (matrix métalloprotéases). Pour cette raison (et du fait d'autres effets indésirables potentiellement graves), il a été recommandé de limiter au maximum l'utilisation des fluoroquinolones et de les réserver au traitement d'infections bactériennes pour lesquelles l'utilisation d'autres antibiotiques ne s'avère pas possible.

Les pneumothorax spontanés (qui surviennent chez des patients sans pathologie pulmonaire préalable et en dehors de tout contexte de traumatisme) pourraient être favorisés par des anomalies du collagène (comme cela est rapporté dans des pathologies congénitales telles que le syndrome de Marfan). La question s'est posée du rôle de ces médicaments en raison de rares pneumothorax spontanés observés sous fluoroquinolones.

Une étude cas/temps/témoins a de ce fait été réalisée sur la base nationale de données de remboursement des soins médicaux (SNDS). Les données étaient celles de patients âgés d'au moins 18 ans, hospitalisés en France pour pneumothorax spontané entre 2017 et 2022. Pour chaque cas, l'utilisation de fluoroquinolones a été recherchée au cours des 30 jours précédant la survenue du pneumothorax et de 3 périodes antérieures (180 à 151 jours,

150 à 121 jours et 120 à 91 jours avant le pneumothorax en ajustant les facteurs potentiels de confusion qui peuvent varier en fonction du temps. De plus, était utilisé un groupe de référence, patients appariés selon l'âge, le sexe, des antécédents ou non de BPCO. L'amoxicilline servait enfin de contrôle (pour tenir compte du biais d'indication).

Le nombre de cas de patients pris en charge sur cette période aux urgences hospitalières avec diagnostic de pneumothorax spontané était de 23428 dont 246 avaient reçu des fluoroquinolones dans les 6 mois précédents. Ces derniers ont été comparés à 1846 témoins. Le rapport de cote (odds ratio) ajusté de survenue d'un pneumothorax spontané était de 1,59 (IC 95% de 1,14 à 1,22) en cas de prise récente de fluoroquinolones. Pour ces 246 patients, 63 avaient reçu des antibiotiques dans la période de 30 jours avant le pneumothorax et 128 pendant les périodes antérieures dites de référence. Pour les 3316 cas associés à une prise d'amoxicilline, celle-ci se situait dans les 30 jours précédant le pneumothorax et 1603 dans les périodes antérieures de référence. L'odds ratio était trouvé plus élevé qu'avec les fluoroquinolones 2,25 (IC 95% de 1,14 à 2,45).

Ce résultat suggère que le rôle de l'infection justifiant l'antibiothérapie serait davantage en cause que le type de celle-ci.

Bénard-Larivière A. et al. Association of fluoroquinolones with the risk of spontaneous pneumothorax: nationwide case-time-control study. Thorax 2024; [https://doi.org : 10.1136/thorax-2024-221779](https://doi.org/10.1136/thorax-2024-221779).

## VI - SEMAINE DE PHARMACOVIGILANCE DES C.R.P.V. HAUTS-DE-FRANCE

Les présentations de la semaine de pharmacovigilance sont disponibles sur la chaîne YouTube des CRPVs Hauts-de-France : <https://www.youtube.com/channel/UCEeN2i4-rTQpvLid4KAXMQ>

### A. Une année de Pharmacovigilance (2023-2024)

---

Comme tous les ans, ont été présentées par Julien MORAGNY du CRPV d'Amiens, quelques unes des

principales actualités de l'année en pharmacovigilance (dernier trimestre 2023 et 3 premiers trimestres de 2024). La plupart de celles-ci ont fait l'objet d'informations dans les éditions précédentes des VigipharmAmiens.

Les actualités sélectionnées pour cette présentation ont été :

- Méningiome et progestatifs : pas seulement cyprotérone, chlormadinone et normégestrol, mais aussi médrogestone (Colprone®), médroxyprogestérone injectable (Depo Provera®), d'où restrictions d'indications, schéma de surveillance, IRM...
- Sécurité du vaccin anti-HPV confirmée lors de la campagne de vaccination en milieu scolaire, reconduite en 2024-2025 (rares effets indésirables non graves immédiats justifiant une surveillance en position allongée ou assise dans les 15 minutes post-vaccination)
- Risque de réactions allergiques graves avec l'antiseptique chlorhexidine (préférer les alternatives)
- Interdiction de la publicité auprès du grand public pour l'ibuprofène 400mg (augmentation des effets indésirables parallèle à celles des ventes et des publicités)
- Mésusages persistants de cyproheptadine (Périactine®) pour stimuler l'appétit, avec risque d'effets indésirables sédatifs et anticholinergiques, maintenant prescription médicale nécessaire
- Actualisation de la liste des « never events » avec 4 nouveaux items : administration IV de lidocaïne, erreur dans le schéma posologique d'administration de la colchicine ou non prise en compte des contre-indications, des associations médicamenteuses à risque, non respect des règles d'utilisation de la méthadone, mauvais usage des fluoropyrimidines (5FU, capécitabine) du fait d'une non prise en compte du dosage d'uracilémie
- Nécessité de sécuriser l'administration en perfusion IV de KCl
- Augmentation du nombre d'abus/dépendance au tramadol, d'où en particulier réduction du nombre de comprimés par boîte
- Tramadol, codéine ne pourront plus (à partir du 1<sup>er</sup> mars 2025) être prescrits que sur des ordonnances sécurisées en raison de la persistance marquée d'abus, surdosages, dépendance....
- Données pharmaco-épidémiologiques confirmant l'évolution généralement favorable des myocardites post-vaccin anti-Covid 19, contrairement aux myocardites survenues du fait d'une infection Covid-19.

## **B. Syndrome des jambes sans repos (SJSR)**

Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) qui a fait l'objet d'une présentation par Margaux

JEANJACQUOT du CRPV de LILLE est une affection neurologique fréquente qui correspond au besoin impérieux de bouger les jambes la nuit avec des sensations de picotements, de brûlures, symptômes inconfortables et désagréables qui peuvent altérer de façon importante la qualité de vie.

En France, ce syndrome touche de façon occasionnelle jusqu'à 8,5% des personnes de plus de 50 ans.

Il apparaît sur le plan physiopathologique être lié à 3 facteurs d'abord et surtout le système dopaminergique central mais également des prédispositions génétiques ainsi que le rôle d'une carence en fer.

Le rôle du médicament dans l'apparition ou l'aggravation du SJSR peut être évoqué comme le montre une revue de la littérature ayant analysé 188 publications qui comporte une méta-analyse de 11 suivis de cohortes et 12 études cas-témoins. La plupart des données disponibles ont l'inconvénient d'être rétrospectives.

Les principales classes thérapeutiques reconnues pouvoir être associées à des SJSR sont par ordre de fréquence :

- Des antidépresseurs en particulier la mirtazapine, la miansérine puis différents inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine.
- Des antipsychotiques en particulier la clozapine, la quétiapine, l'olanzapine qui ont une (faible) affinité pour les récepteurs dopaminergiques ainsi que l'halopéridol (forte affinité D2). Rôle a priori de facteurs associés dont affinité pour les récepteurs H<sub>1</sub>.
- Des anti-émétiques antidopaminergiques D<sub>2</sub> comme la dompéridone
- Des anti-H<sub>1</sub>, la mélatonine...

Certains autres médicaments non reconnus comme responsables de SJSR (non cités dans leur monographie) ont été rapportés comme pouvant être en cause : des anti-épileptiques (carbamazépine, topiramate...), certains anticancéreux, des IPP, des médicaments cardiovasculaires...

En pratique, les données disponibles sont limitées alors qu'il s'agit de manifestations fréquentes qui peuvent fortement altérer la qualité de vie. Les études donnent des informations hétérogènes avec faible niveau de preuve. Il est également à remarquer une hétérogénéité des données figurant à ce sujet dans les RCP. Ainsi pour la mélatonine, l'information figure pour la spécialité Circadin® mais pas pour Slenyto®. Se pose par ailleurs la question de la sous-notification et de la difficulté à définir les niveaux d'imputabilité des cas notifiés.

### **C. Syndrome occlusif sous psychotropes**

---

*(en particulier avec effets anticholinergiques)*

Une présentation sur ce type d'effet indésirable a été faite par le Docteur Pauline-Eva PECQUET du CRPV d'Amiens à la suite de la prise en charge de plusieurs cas dont un cas marquant notifié chez un patient âgé de 50 ans qui a présenté de façon brutale, diarrhées profuses, cholériformes avec douleurs abdominales, vomissements, hypotension artérielle. Très rapidement, était survenu un choc septique sur colite ischémique aiguë. Il a dû être réalisé en urgence une colectomie. Ce patient était sous une polythérapie incluant en particulier quétiapine, rispéridone, zuclopenthixol et trihexyphénidyle (Artane®, antiparkinsonien).

Les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques comme les 4 cités plus haut sont connus pour réduire la motilité intestinale avec sécheresse de la muqueuse, ceci à côté d'autres effets indésirables (rétention urinaire, glaucome, effets cardiaques,...).

Une évaluation des effets indésirables gastro-intestinaux des psychotropes a été réalisée à partir des cas enregistrés dans la BNPV.

256 cas ont été notifiés (dont 146 hommes) de moyenne d'âge 55 ans (11-101). Le plus souvent plusieurs médicaments étaient considérés suspects (1 seul médicament retenu dans seulement 19% des cas). Dans la majorité des cas, les EI étaient classés graves car justifiant une hospitalisation et d'évolution fatale dans 53 cas.

Dans 30% des cas il était décrit un fécalome, dans 16% une stase stercorale, dans 10% un syndrome d'Olgivie, dans 11% une ischémie intestinale, dans 6% une nécrose intestinale/perforation, dans 5% un volvulus.

Dans l'évolution de ces cas, notion d'état de choc (26% des cas), d'une défaillance multiviscérale (9%). Ces patients avaient dans leurs antécédents la notion d'un syndrome occlusif, d'une constipation ou d'un autre trouble digestif dans 20% des cas. Très rarement, était retrouvé la notion d'un traitement laxatif à visée préventive.

Il s'agit d'un effet indésirable à prendre en compte lors de l'utilisation de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques dont les psychotropes (ceci même si leur score anticholinergique est faible de niveau 1). Il faut prendre en compte le rôle possible des effets sur d'autres systèmes : dopaminergiques, noradrénergiques, sérotoninergiques... Il importe que les professionnels de santé en particulier

les médecins prescripteurs soient sensibilisés à ce risque et que soit envisagé les mesures hygiénodietétiques adaptées et un traitement laxatif systématique.

### **D. Priapisme iatrogène**

---

Les résultats d'une enquête du CRPV de Lille sur cette thématique et d'une revue de la littérature ont été présentés par Louise DARNA, interne en pharmacie.

Le priapisme peut se définir comme une érection anormalement prolongée (> 4h), douloureuse, survenant sans stimulation sexuelle. Il est de type ischémique dans 95% des cas.

De nombreux mécanismes physiopathologiques peuvent être en cause faisant intervenir la dopamine, le système sympathique, le monoxyde d'azote, la production ou non dégradation du GMP cyclique par inhibiteurs de phosphodiesterase type 5 (dont sildénafil), la testostérone.

Les données de la littérature ainsi qu'une enquête sur la BNPV (cas notifiés de 1990 à fin 2022) ont été analysées. Dans la BNPV, ont été retenus 71 cas (après élimination des cas avec notion d'une prise de substance psycho-active illégale connue ou suspectée ou de plusieurs médicaments imputables). Un cas avec réintroduction positive concernait l'oméprazole.

Les 52 médicaments retenus comme suspectés d'être impliqués dans la survenue du priapisme étaient variés. De cette enquête et de l'analyse de la littérature, on peut citer à côté de l'oméprazole, l'amlodipine, la prégabaline, le ramipril, la milrinone, la carbamazépine, la miansérine, la vinblastine, l'oxaliplatine et bien entendu les  $\alpha$ -bloquants. Pour la chimiothérapie, il faut prendre en compte le rôle d'une prémédication incluant des sétrons.

Les résultats de cette enquête (BNPV + littérature) ont de nombreuses limites dont le rôle des comorbidités, du contexte, de l'existence d'interactions médicamenteuses. Il faut par ailleurs bien prendre en compte le fait qu'il s'agit d'une urgence médicale imposant une prise en charge rapide.

### **E. Hypopigmentation cutanée induite par les médicaments**

---

La coloration cutanée dépend de la production de la mélanine par les mélanocytes. Elle est majorée

par les rayons ultra-violetes comme ceux de la lumière solaire. Des troubles de pigmentation cutanée comme les hypopigmentations, les dépigmentations de même que les hyperpigmentations peuvent résulter de différents mécanismes au niveau des cellules de la base de l'épiderme. Entre autres, le stress oxydatif, des facteurs génétiques qui favorisent l'activation de lymphocytes T, la diffusion de cytokines pro-inflammatoires et la perte de tolérance immunitaire.

Les phénomènes de dépigmentation peuvent être associés à la prise de médicaments. C'est le cas de la forme la plus habituelle de dépigmentation, le **vitiligo** de forme segmentaire ou non, correspondant à la destruction des mélanocytes dans le cadre essentiellement de maladies chroniques auto-immunes.

Il n'existe que très peu de publications concernant le rôle de médicaments dans l'apparition de phénomènes de dépigmentation.

Une évaluation des données de la BNPV a été réalisée et présentée par le Docteur Houssam AL BALKHI du CRPV d'Amiens, étude portant sur la période début 2000-fin octobre 2024. 669 cas d'hypopigmentation cutanée ont été issus de cette base dont 575 suffisamment documentés et pouvant être retenus pour l'analyse. Le nombre des cas notifiés retenus s'est nettement majoré à partir de 2015 après l'apparition en 2011 d'auto-déclarations d'hypopigmentation par les patients.

Dans 88% des cas un seul médicament était retenu comme suspect, 62% d'entre-eux étant des médicaments injectables.

55% des cas concernaient des femmes. L'âge moyen se situait entre 30 et 49 ans. Dans près de la moitié des cas, la forme clinique correspondait à celle du vitiligo. Les cas d'hypopigmentation localisée concernaient dans de nombreux cas les sites d'injection.

Les classes thérapeutiques impliquées se sont avérées variées. Il s'agissait en particulier de médicaments anti-néoplasiques, d'anti-infectieux systémiques, de médicaments dermatologiques, d'hormones.

Les principes actifs retenus étaient par ordre, le pembrolizumab (anti-PD<sub>1</sub>), la bétaméthasone en utilisation topique, le nivolumab (autre anti-PD<sub>1</sub>)... Si l'on reprend ces médicaments par classe, celle des inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité cellulaire ressort comme étant la plus souvent en cause (anti-PD<sub>1</sub>, anti-PD<sub>1</sub>L<sub>1</sub>, anti-CTLA4) et paradoxalement, cet effet indésirable peut être considéré

comme rassurant car souvent témoin d'une réponse anti-cancéreuse favorable.

La prise en charge de ces patients est complexe : corticoïdes topiques et systémiques, méthotrexate, inhibiteurs de JAK ainsi que mesures cosmétiques, et nécessairement multidisciplinaire incluant en particulier dermatologues et psychologues et à individualiser pour chaque patient pour améliorer leur qualité de vie.

## **F. Uracilémie/5FU et insuffisance rénale**

---

Cette thématique a été présentée par le Dr Sandra BODEAU du Laboratoire de Pharmacologie d'Amiens. Le 5-fluorouracile (5-FU) et le médicament qui est sa pro-drogue, la capécitabine, sont largement utilisés pour traiter diverses tumeurs solides. Ces fluoropyrimidines possèdent un index thérapeutique étroit, pouvant entraîner des toxicités graves (10-30 % des patients, létalité dans 0,5 % des cas), en particulier chez les patients présentant un déficit d'activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). La détection de ce déficit repose sur le phénotypage DPD rendu obligatoire en pré-thérapeutique depuis 2019 et qui consiste à mesurer les concentrations sanguines d'uracile et de son métabolite, le dihydrouracile (H2U).

Toutefois, des études récentes, dont celle de Royer *et al.* (ESMO 2023), montrent que l'insuffisance rénale peut faussement augmenter l'uracilémie, suggérant un déficit d'activité de la DPD en fait inexistant. Cela peut mener à une diminution de posologie non justifiée et à un risque d'inefficacité thérapeutique. L'analyse rétrospective de données, menée chez 1230 patients ayant bénéficié d'un phénotypage DPD dans le cadre de leur suivi au CHU Amiens-Picardie, confirme que la diminution du débit de filtration glomérulaire est associée à une élévation de l'uracilémie et à une diminution du ratio H2U/U, sans modification significative des concentrations en dihydrouracile. Par ailleurs, il existe une association significative entre certaines enzymes hépatiques (ASAT, PAL) et les concentrations d'uracile, suggérant l'influence de la fonction hépatique pour l'interprétation des résultats.

Ces données confirment la nécessité d'adapter les recommandations nationales en intégrant notam-

ment le ratio H2U/U pour mieux interpréter l'uracilémie en cas d'insuffisance rénale. Des réflexions sont actuellement en cours (HAS, INCa) pour ajuster les pratiques cliniques chez les patients ayant une insuffisance rénale. Ces données suggèrent également la nécessité d'élargir ces réflexions pour tenir compte de la fonction hépatique dans l'interprétation des concentrations d'uracilémie

### **G. Risques liés à la consommation de clenbutérol chez l'Homme**

---

Le clenbutérol est un  $\beta$ 2-agoniste utilisé en médecine vétérinaire, mais il est également détourné dans un but de perte de poids (effet amaigrissant) et de renfort musculaire (expliquant son utilisation large comme dopant sportif connu en particulier depuis les JO de 2012).

Suite à une expertise par le CRPV/CEIP de Lille d'un cas d'utilisation détournée de clenbutérol, les risques liés à l'utilisation chez l'Homme, il a été réalisé une analyse de données à ce sujet présentée par le Professeur Sophie GAUTIER. L'analyse a porté sur les données de l'Entrepôt des Données de Santé de Lille (ce qui a permis de retrouver 6 cas qui n'avaient pas fait l'objet de notifications), des bases nationales de pharmacovigilance (BNPV) et d'addictovigilance (CEIP) et de la base du Centre Antipolison du Nord de la France.

Après élimination des cas correspondant à une tentative de suicide ou sans effet indésirable, l'enquête objective 45 cas essentiellement des hommes d'âge moyen 28-30 ans. Dans de nombreux cas, était retrouvée la notion d'une prise régulière de clenbutérol ou des périodes répétées de prise pendant 4 à 6 semaines.

Les associations les plus fréquemment retrouvées étaient avec des stéroïdes anabolisants dont la testostérone, des stupéfiants (surtout la cocaïne) des hormones par exemple thyroïdiennes... 93% des cas retrouvés étaient graves, à l'origine d'hospitalisation et parfois responsables de décès.

Les effets indésirables rapportés dans plus de la moitié des cas étaient cardiaques (dont infarctus, troubles du rythme, myocardite, cardiomyopathies dilatées...) mais également rénaux, hépatiques, tensionnels, des vomissements, une transpiration excessive...

L'interprétation de ces cas est rendue difficile du fait de l'association fréquente à d'autres substances susceptibles d'être également impliquées.

Il y a une nécessité évidente de renforcer l'information à ce sujet et de communiquer en particulier auprès des plus jeunes dans un contexte de développement de trafics (en salles de sport, sur internet,...)

Des alertes ont déjà été formulées par l'ANSM et l'ANSES (en particulier à l'occasion des derniers jeux olympiques). Il s'agit manifestement d'un enjeu de santé publique. Les cas sont à déclarer prioritairement à l'ANSES (compléments alimentaires).

### **H. Syndrome d'auto-brasserie**

---

Le Docteur Touria MERNISSI, (Pharmacologie Amiens), a présenté une communication sur ce syndrome encore appelé syndrome de fermentation intestinale, correspondant à la survenue de manifestations d'ivresse sans consommation d'alcool. Il est très peu connu et peu étudié.

Il correspond à la production endogène d'éthanol après consommation d'aliments riches en glucides associée à la prolifération intestinale de certains micro-organismes, certaines levures et bactéries. Un seul cas a été rapporté dans la littérature en France et seulement une vingtaine au niveau international.

L'éthanolémie peut être de 4g/l voire plus. L'éthanol produit dans le tube digestif passe en effet dans la circulation générale et traverse ensuite la barrière hémato-encéphalique d'où la survenue de symptômes en particulier neurologiques similaires à ceux associés à la consommation excessive d'alcool avec en particulier des troubles neurologiques, altération de l'état de conscience, de la mémoire, de l'état général avec odeur d'alcool dans l'haleine.

Peuvent être responsables de la survenue de dysbiose intestinales, des antibiotiques à large spectre, des IPP... Différents facteurs pourraient favoriser le développement de ce syndrome : facteurs génétiques, des comorbidités dont le diabète, des pathologies hépatiques.

La prise en charge des patients présentant un tel syndrome est complexe et multidisciplinaire. Le traitement ne peut être que purement symptomatique pour les états d'intoxication éthylique. Sur le plan diététique, ces patients doivent réduire leur consommation d'aliments riches en glucides. Il faut prendre en compte les comorbidités ainsi que mettre en place un traitement en fonction des

germes impliqués (antifongiques en particulier fluconazole, antibiotiques, ... mais possibilité de résistances...), administrer des probiotiques, envisager la transplantation fécale et le suivi psychiatrique si nécessaire.

Il s'agit d'une situation complexe pouvant être à l'origine de passages répétés aux urgences, de somnolence excessive, de troubles de l'élocution et de complications diverses comme un syndrome de sevrage si l'éthanolémie est restée longtemps élevée, de complications sociales, d'accusations injustifiées d'alcoolisme.

Ce syndrome souligne l'importance du microbiote intestinal et des risques associés au dérèglement de celui-ci.

## **I. Algie vasculaire de la face après vaccination Covid-19**

---

Cette présentation a été faite par Laura PARIGNY, interne au CRPV de Lille.

L'algie vasculaire de la face qui toucherait 0,1% de la population correspond à des douleurs unilatérales de la face intenses et soudaines évoluant sous la forme de crises (de 15 à 180 minutes) jusqu'à une crise par jour et s'accompagnant de troubles neurovégétatifs (larmolement, ptosis, rhinorrhée, congestion nasale). Les hommes sont plus touchés que les femmes (ratio 4,3/1).

Elle débute entre 20 et 40 ans. La physiopathologie en est mal connue (neurovasculaire). Il est surtout évoqué le rôle de l'hypothalamus, du ganglion trigéminal et de la libération de différents peptides à l'origine d'une majoration de l'activité parasympathique.

A la suite d'un cas publié en France en 2022 après vaccination anti-Covid 19, il a été réalisé une enquête par le CRPV de Lille sur les cas notifiés en France enregistrés dans la BNPV d'algies vasculaires faciales pouvant être imputées à un vaccin anti-Covid 19. Les résultats de cette enquête ont été comparés aux données de la base OMS Vigibase et de la littérature.

53 cas enregistrés jusqu'en novembre 2023 ont été retenus, 47% étaient graves.

Le délai de survenue était très variable (entre 2h et 1 an, en moyenne 19,2 j). L'âge moyen des patients était en moyenne de 45,2 ans (de 21 à 78). Dans 35,8% des cas il était précisé la notion d'antécé-

dents d'algie vasculaire de la face (cas correspondaient à des exacerbations des crises). Une majorité des cas concernait des vaccins à ARN messager (Comirnaty et Spikevax)

Il en est de même pour l'analyse des cas de la base OMS. La littérature reste très limitée (3 publications seulement).

La physiopathologie des algies vasculaires de la face qui serait associée à la vaccination reste à discuter, il n'y a aucune remise en cause du rapport bénéfice/risque de la vaccination sur ces éléments.

## **J. Pourvu qu'elles soient douces. Effets indésirables : médicaments ou plantes ?**

---

Le Pr Guillaume DECOCQ (UPJV) a fait cette présentation sur l'importance, lors d'une enquête étiologique concernant un éventuel effet indésirable médicamenteux, de rechercher une éventuelle exposition aux plantes, même si celles-ci sont réputées pouvoir être des médecines douces.

Beaucoup de plantes sont à l'origine de médicaments (comme, par exemple, la reine des prés avec l'aspirine, le pavot avec la morphine, la digitale avec la digoxine, la pervenche de Madagascar avec la vincristine et la vinblastine, le colchique avec la colchicine, le quinquina avec la quinine) et sont loin d'être une médecine douce. D'autres relèvent de la phytothérapie ; ce sont notamment celles utilisées en tisanes (tilleul, camomille, menthe, verveine...). Entre les deux, se positionnent les phytomédicaments, sous différentes formes galéniques, mais le plus souvent destinées à la voie orale (gélules d'extraits standardisés de plante, solutions buvables...).

Toutes ces spécialités peuvent être à l'origine d'effets indésirables, au même titre que les médicaments allopathiques « classiques », en particulier quand elles sont prises à doses excessives ou avec une grande fréquence, le plus souvent en automédication. Il faut penser aussi aux remèdes dits de « bonne femme » (ou plutôt de bonne fame), fréquemment utilisés mais jamais cités spontanément par le patient à l'interrogatoire. Par exemple, le latex de chélidoine ou d'euphorbe est toujours très utilisé comme verrucide contre cors et verrues ; ce même latex est responsable de conjonctivite parfois sévère ou d'ulcérations buccales lorsqu'il est mis en contact accidentellement avec l'œil ou la cavité buccale, notamment chez l'enfant qui suce son pouce ou frotte ses yeux avec les mains mal lavées.

Un autre type de risque est associé à l'utilisation de plantes en **automédication** « de substitution »,

comme le remplacement d'un traitement aux digitales par une préparation à base de feuilles de digitales, jugée plus « naturelle ». Cette pratique heureusement rare concerne un profil psychologique particulier assez facilement détectable (goût immodéré pour les médecines « douces », lectures sur Internet).

Les plantes peuvent, pour certaines d'entre elles, comme le millepertuis par exemple, présent dans des préparations disponibles en pharmacie ou sur Internet, être à l'origine d'**interactions médicamenteuses** par accélération du métabolisme de médicaments associés. Les interactions impliquant le millepertuis concernent en particulier les antivitamines K, la digoxine, la ciclosporine, des antiépileptiques, antidépresseurs, anti-VIH, anticancéreux...

Des **erreurs** ou des **falsifications** peuvent être en cause. Cela a été le cas, par exemple, il y a quelques années avec une tisane d'« herbes chinoises » vendue par correspondance pour ses propriétés « amaigrissantes », censée contenir du *fangji* (*Stephania tetrandra*, plante diurétique), mais qui contenait en fait une autre plante au nom chinois proche, *fangchi* (*Aristolochia fangchi*, toxique), dont l'acide aristolochique est à l'origine d'atteintes rénales sévères, pouvant être d'évolution fatale.

Des préparations de plantes à visée **cosmétique** peuvent être responsables d'effets indésirables, surtout cutanés. C'est le cas par exemple de l'essence de bergamote (principal composant de l'eau de Cologne) utilisée dans différentes spécialités cosmétiques, mais aussi dans le traitement par puva-thérapie de certaines formes de psoriasis, du fait des propriétés photosensibilisantes des furanocoumarines qu'elle contient. Tous ces produits peuvent ainsi être à l'origine de réactions de phototoxicité parfois spectaculaires, notamment au niveau des mains (qui servent à appliquer la crème ou le liquide). Ces mêmes furanocoumarines sont contenues dans des plantes cultivées dans les parcs et jardins ou chez des plantes sauvages ; c'est le cas en particulier de la berce du Caucase, une espèce exotique envahissante, dont la sève, après contact cutané, peut être responsable de photodermatoses bulleuses gravissimes (surtout quand une surface corporelle importante est en contact avec la sève, par exemple après utilisation d'une débroussailleuse sans combinaison intégrale). Ainsi, face à un patient arrivant aux urgences avec des symptômes similaires de grand brûlé ou de syndrome de Lyell ou Steven-Johnson, il est important d'interroger le patient sur ses pratiques récentes, notamment de jardinage et, plus généralement, de contact avec des plantes.

L'enquête étiologique doit inclure les **pratiques alimentaires**. Des plantes utilisées pour confectionner des boissons « maison », comme, par exemple, l'aspérule odorante utilisée pour la confection du « vin de mai ». La plante et la boisson qui en dérive contiennent de la coumarine, hépatotoxique à fortes doses (à l'origine du retrait du marché du Lysedem® à la fin des années 1990) ; mais surtout, la coumarine est rapidement métabolisée en dicoumarol par les bactéries présentes dans le vin (sauf si celui-ci a été stérilisé, à l'instar du vin de mai vendu dans le commerce), la molécule à l'origine de la découverte des anti-vitamine K. Autre exemple : la grande consoude, consommée en beignets selon des recettes circulant sur Internet ou promues par certains chefs cuisiniers prônant la consommation de plantes sauvages. Dépourvue de toxicité aiguë, elle n'en est pas moins dangereuse puisque les alcaloïdes pyrazolidiniques qu'elle contient sont carcinogènes pour le foie (d'où le retrait du marché ancien de toutes les spécialités pharmaceutiques destinées à la voie orale contenant la consoude). Ces dernières années, on assiste aussi à une explosion des cas d'intoxication par le colchique, par suite de confusion avec l'ail des ours, dont la récolte des feuilles est devenue très populaire pour une utilisation culinaire domestique. On peut également citer les risques liés à la réglisse, présente dans des pastilles à sucer, des confiseries (le zan), les pastis sans alcool, ou tout simplement sous forme de « bâton » à sucer... le principe actif est la glycyrrhizine, analogue structural des minéralocorticoïdes, qui peut de ce fait être responsable d'HTA, de rétention hydrosodée et d'hypokaliémie, voire d'insuffisance surrénalienne aiguë. Autre phénomène, l'utilisation de plantes à usage récréatif, qui ne se limite pas au tabac ou au cannabis, mais également à d'autres substances auxquelles il faut penser face à un syndrome atropinique : la belladone, le datura et la jusquiame.

Ces quelques exemples illustrent le fait que les plantes ne sont pas toujours douces, ni pour la peau, ni pour les papilles, avec pour certaines d'entre elles des risques avérés qui concernent tous les organes : la peau bien sûr, mais aussi le foie, le rein, les poumons et bien d'autres. Face à une suspicion d'effet indésirable de médicament, l'enquête étiologique devrait systématiquement rechercher toute exposition aux plantes : automédication, utilisation de produits cosmétiques, enquête sur les pratiques alimentaires, prise de produits naturels dont ceux achetés sur internet, activités de jardinage (y compris plantes d'appartement), activités récréatives, etc.

## K. Actualités d'addictovigilance

Celles-ci ont été présentées par le Docteur Anne Sylvie CAOUS du Centre d'Addictovigilance des Hauts-de-France.

Cette présentation était principalement axée sur les opiacés/opioides qui ont fait l'objet d'un renforcement de leur suivi et de mesures de prévention plus particulièrement en 2024.

L'une des caractéristiques pharmacologiques est la variabilité inter-individuelle de leur métabolisme (dépendant du CYP2D6) d'où une variabilité du risque d'un patient à l'autre.

Les enquêtes d'addictovigilance actuellement en cours concernent :

- Les ordonnances suspectes (enquête OSIAP) pouvant suggérer la possibilité d'abus. En 2022, celles-ci concernaient par ordre de fréquence le paracétamol (dans le cadre d'associations au tramadol ou à la codéine), le tramadol seul, la codéine à visée anti-tussive, la pré-gabaline puis la codéine à visée antalgique....
- L'enquête OPPIDUM basée sur des questionnaires pour les spécialités dans la prise en charge des patients souffrant d'addiction (CSAPA, CAARUD...). En 2023, ces patients étaient pris en charge pour addiction en premier lieu au tramadol puis successivement à la morphine, l'oxycodone, la codéine, la dihydrocodéine.
- Enquête sur les cas de décès pouvant être en lien avec les opiacés/opioides. En 2022, 139 décès ont été enregistrés comme pouvant être liés à un abus par ordre de fréquence, de tramadol (49 cas) puis morphine, oxycodone....

Le suivi d'addictovigilance du tramadol a été commencé en 2010 faisant état de 2 situations : soit dans un contexte de persistance de douleurs pour éviter des manifestations de sevrage, soit surtout dans la recherche d'effets stimulants, euphorisants voire anxiolytiques.

Les mesures prises vis-à-vis du risque addictif du tramadol, de la codéine, de la dihydrocodéine ont été détaillées au fur et à mesure dans le VigipharmAmiens.

**ACICLOVIR (Zovirax®,...)  
Insuffisance rénale aiguë -  
Troubles neuropsychiques**

Patiente diabétique de 52 ans traitée par aciclovir 500mg IV toutes les 8 heures pour zona ophtalmique depuis 5 jours et chez qui sont apparues : confusion, dysarthrie et hallucinations audiovisuelles intenses. Le bilan biologique met en évidence une insuffisance rénale aiguë qui va nécessiter l'hémodialyse. Arrêt du traitement par aciclovir. Evolution favorable avec disparition rapide des troubles neuropsychiques et interruption au bout de 3 jours de la nécessité de recours à l'hémodialyse.

*Roshanzamiri S et al. Acyclovir-induced psychiatric and renal adverse effects in a diabetic patient: A case report. Clinical Case Reports. août 2024;12(8):e9310. DOI :10.1002/ccr3.9310*

**ADALIMUMAB (Humira®,...)  
Episodes maniaques**

Chez un garçon âgé de 12 ans traité pour arthrite juvénile idiopathique. Après 3 mois de traitement (sans amélioration symptomatique), instabilité émotionnelle, troubles de l'humeur, réduction d'activité, auto-agression, idées suicidaires, épisodes d'impulsions non contrôlées avec épisodes dépressifs. Inefficacité de différents traitements. Après avoir considéré un certain degré de relation temporelle des épisodes avec les injections d'adalimumab, le rôle de celui-ci est envisagé et aboutit à l'arrêt de l'anti-TNF alpha. Evolution favorable sans récurrence des symptômes maniaques. Effet indésirable *a priori* très rare.

A noter une étude des CRPV français faisant état de la présence dans la base nationale de pharmacovigilance de 41 cas de

troubles maniaques ou psychotiques associés à la prise d'anti-TNF alpha.

*Yelnik CM et al. TNF-alpha inhibitors and psychiatric adverse drug reactions in the spectrum of bipolar (manic) or psychotic disorders: analysis from the French pharmacovigilance database. Therapies 2021. 76 : 449-454.*

*Guo Y et al. Adalimumab-induced manic episode in an adolescent with juvenile idiopathic arthritis. BMC Psychiatry. 4 sept 2024;24(1):596.*

*DOI :10.1186/s12888-024-06037-y*

**ATEZOLIZUMAB (Técen-  
triq®)****Myocardite auto-immune**

Chez un patient âgé de 64 ans traité pour un cancer pulmonaire à un stade avancé, hospitalisé pour dyspnée et douleurs thoraciques. Un traitement par atézolizumab avait été instauré 7 mois plus tôt permettant une évolution favorable du cancer pulmonaire. A l'ECG, élévation du segment ST et, biologiquement, taux élevés de CRP, de NT-proBNP, de créatinine kinase et de troponine. Echocardiographie et coronarographie sans anomalie significative. Les jours suivants, baisse marquée de la fraction d'éjection VG et majoration de l'élévation du segment ST. Biopsie endomyocardique ventriculaire droite mettant en évidence une infiltration par des cellules inflammatoires avec oedème interstitiel. Arrêt du traitement par atézolizumab et corticothérapie. Evolution favorable des signes de myocardite. *Fujita K et al. Immune-related adverse event-myocarditis with marked ST-segment elevation requiring differentiation from COVID-19-induced myocarditis:*

*a case report. Borovac JA et al, éditeurs. European Heart Journal - Case Reports. 2 août 2024;8(8):ytae370.*

*DOI :10.1093/ehjcr/ytae370*

**DENOSUMAB (Prolia®,  
Xgéva®)****PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée)**

Apparition 2 jours après une première administration sous-cutanée de dénosumab pour traitement d'une ostéoporose chez une patiente âgée de 72 ans avec des antécédents de psoriasis, de lésions pustuleuses du tronc et des extrémités des membres associées à des plaques étendues au niveau des extrémités des membres. Evolution rapidement favorable sous corticothérapie locale, pas de reprise de dénosumab. A priori, pas d'autres cas dans la littérature. *Marovt M et al. Denosumab-induced Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. Acta Derm Venereol [Internet]. 23 août 2024 [cité 29 oct 2024];104. Disponible sur: <https://medicaljournalssweden.se/actadv/article/view/40430> DOI:10.2340/actadv.v104.40430*

**DOXYCYCLINE (doxycycline  
générique®...)****Ulcération oesophagienne**

Patient âgé de 23 ans traité pour une rosacée, hospitalisé en urgence pour précordialgies associée à la survenue brutale de dysphagie. Bilan biologique et cardiologique sans anomalie. Endoscopie digestive mettant en évidence une ulcération du haut oesophage avec dépôt de fibrine. Mise en évidence histologique de modifications inflammatoires muqueuses et sous-muqueuses. Evolution favorable après arrêt de la

doxycycline et prise d'IPP. Au bout d'un mois, confirmation clinique et endoscopique de la guérison. Dans le RCP, il est noté « survenue possible » de dysphagie, d'oesophagite, d'ulcérations oesophagiennes favorisées par la prise en position couchée et/ou avec une faible quantité d'eau. *Gutiérrez Holanda C et al. Drug-induced sudden dysphagia. Rev Esp Enferm Dig [Internet]. 2023 [cité 29 oct 2024];116(459-460). Disponible sur: <https://online.reed.es/fichaArticulo.aspx?iarf=347585167823258-190954544381DOI:10.17235/reed.2023.9989/2023>*

### **ESCITALOPRAM (Sé-roplex®,...)**

**Syndrome sérotoninergique**  
Cas rapporté chez une patiente âgée de 75 ans qui présentait des hallucinations visuelles et des troubles comportementaux. Elle était prise en charge pour des troubles psychotiques associés à une maladie de Parkinson et des troubles dépressifs. Mise en cause du traitement antipsychotique par quétiapine dont la dose a été réduite et par ailleurs, majoration de la posologie d'un traitement par escitalopram. Aggravation alors rapide des troubles avec apathie, majoration d'une hypertension musculaire, tremblements. Il est alors évoqué le rôle de l'escitalopram. Ceci est renforcé par la mise en évidence de taux sanguins élevés de l'antidépresseur. Evolution favorable après arrêt de l'escitalopram. Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine sont pourvoyeurs de syndromes sérotoninergiques.

*Wang S et al. Serotonin syndrome caused by escitalopram in Parkinson's disease psychosis: a case report. BMC Geriatr. 18 sept 2024;24(1):769. DOI:10.1186/s12877-024-05371-w*

### **LEVOFLOXACINE (Tavanic®,...)**

#### **Polyneuropathie démyélinisante**

Cas rapporté chez un homme de 60 ans ayant pris cette fluoroquinolone pour une sinusite. Symptômes apparus rapidement après la mise en route de ce traitement : sensations d'engourdissement, de picotements, de brûlures au niveau des membres, de la face, du dos. Par ailleurs, sensations de faiblesse et de fatigue des membres avec troubles de l'équilibre, perte de dextérité au niveau des mains. Bilan avec confirmation du diagnostic de polyneuropathie démyélinisante par électromyographie et tests de conduction nerveuse. Dans les mois suivants l'arrêt du traitement, amélioration clinique et des tests électrodiagnostiques.

*Al-Chalabi M et al. Fluoroquinolone-Induced Demyelinating Polyneuropathy. Journal of Clinical Neuromuscular Disease. sept 2024;26(1):49-53.*

*DOI:10.1097/CND.00000000000000496*

### **LOPERAMIDE (Imodium®,...)**

#### **Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible**

Un cas rapporté chez une patiente âgée de 73 ans laquelle présentait des vertiges sévères depuis 3 jours. La patiente souffrait de diarrhées et vomissements et a pris du loperamide à la dose de 2mg 4x/jour pendant 6 jours. Mise en évidence au niveau cérébral de sténoses diffuses des artères cérébrales postérieures et d'artères cérébelleuses. Des cas de vasoconstrictions induites par le loperamide ont été rapportés au niveau myocardique mais *a priori* pas au niveau cérébral. Evolution favorable à distance de la prise de loperamide avec disparition des images de sténose d'artères cérébrales sur une IRM cérébrale réalisée 2 semaines plus tard.

*Qureshi M et al. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome Secondary to Loperamide Ingestion: A Case Report (P3-12.009). Neurology. 9 avr 2024;102(17\_supplement\_1):5636.*

*DOI:10.1212/WNL.0000000000205955*

### **MEGESTROL (Mégace®)**

#### **Méningiome**

Cas rapporté chez une patiente âgée de 67 ans dans le cadre d'un traitement prolongé pour adénocarcinome métastatique de l'endomètre qui s'était révélé efficace et permettait l'évolution favorable de métastases pulmonaires et abdominales. Apparition de troubles neurologiques (agitation, confusion, troubles mnésiques). L'IRM alors réalisée objectivait de multiples méningiomes qui dans le cadre de leur suivi sont apparus se développer. Diagnostic confirmé par biopsie. Après arrêt du méggestrol, réduction de taille de la plupart des méningiomes. Effets indésirables maintenant bien identifiés, mais surtout rapportés avec l'acétate de cyprotérone (Androcur®) et de chlormadinone (Lutéran®) et noméggestrol acétate (Lutényl®). *Krause KA et al. Progestin-associated meningiomas with unusual schwannoma-like morphology. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. 21 févr 2024;83(3):214-216. DOI:10.1093/jnen/nlae008*

### **MESALAZINE (Pentasa®, Rowasa®, Fivasa®)**

#### **Myocardite aiguë**

Cas rapporté chez un patient âgé de 28 ans traité pour rectocolite hémorragique (RCH) depuis quelques jours par mésalazine lorsque sont survenues des précordialgies. Bilan alors réalisé objectivant une élévation de la troponine et de la CRP. Une IRM cardiaque est réalisée mettant en évidence une

diminution de la fonction systolique ventriculaire gauche, une augmentation de l'épaisseur de la paroi ventriculaire au niveau baso-latéral. Mise en évidence sur l'ensemble du myocarde de réhaussement tardif au gadolinium. Il est conclu à une atteinte diffuse inflammatoire du myocarde. Le traitement par mésalazine est interrompu et un traitement AINS est instauré. Les douleurs thoraciques cessent alors et les taux de troponine et de CRP se normalisent. Instauration d'une corticothérapie pour traiter la RCH. Bilan IRM myocardique à 4 mois montrant la disparition du rehaussement tardif au gadolinium.

*Littlewood S. et al. Mesalazine-induced myocarditis in a patient with ulcerative colitis : a case report. European Heart Journal - Case Reports [Internet]. sept 2024;8(9). Disponible sur: <https://academic.oup.com/ehjcr>*

### **MINOXIDIL (Lonoten®, spécialités de solutions pour application cutanée 2 et 5%)**

**Epanchement péricardique**  
Chez un homme de 53 ans traité aux USA par minoxidil pour une alopécie androgénique. Plusieurs épisodes d'épanchement péricardique dont un 20 jours après le début du traitement. Evolution favorable après arrêt, objectivée non seulement sur le plan clinique mais aussi sur le plan de l'imagerie. A noter que le minoxidil per os (Lonoten®) n'a qu'une seule indication ? l'HTA sévère ? et que seules les formes pour application cutanée (une quinzaine de spécialités à 2 ou 5%) ont une indication dans l'alopécie androgénique et que l'épanchement péricardique ne fait pas partie des EI répertoriés dans le RCP. *Abdulhai F. et Al. Minoxidil-Related Pericarditis. JACC: Case Reports [Internet]. oct 2024;29(19). Disponible sur:*

*<https://www.sciencedirect.com/science/journal/26660849>*

### **NICORANDIL (Ikorel®, Adanacor®,....)**

#### **Ulcérations cutanées muqueuses et fistule gastro-cutanée**

Cas rapporté chez une patiente de 70 ans adressée pour l'apparition d'ulcérations cutanées et vulvaires évoluant depuis 4 mois. Trois ans plus tôt, elle avait présenté après une intervention pour reflux gastro-oesophagien et hernie hiatale, une ulcération gastrique avec fistule gastro-cutanée. Il a alors seulement été évoqué le rôle du nicorandil que la patiente prenait au long cours pour sa cardiopathie ischémique. Evolution favorable après arrêt du nicorandil et non réapparition ultérieure d'ulcérations. Complications pouvant être sévères. Il a été recommandé, il y a de nombreuses années d'informer les patients de ce risque et en cas d'apparition d'ulcérations quelque soit leur localisation, d'arrêter définitivement le traitement.

*Drivenes JL et al. Spontaneous Mucocutaneous Ulcerations: A Quiz. Acta Derm Venereol. 5 août 2024;104:adv41006. DOI:10.2340/actadv.v104.41006*

### **NIVOLUMAB (Opdivo®) Méningite aseptique**

Chez un patient d'une soixantaine d'années traité depuis 4 ans pour un carcinome à cellules rénales, survenue de céphalées, troubles mentaux et fièvre. A l'examen, raideur de nuque, syndrome méningé. Biologiquement, hyperleucocytose et à la PL, hyperprotéinorachie et cellules mononucléaires. Bilan bactériologique et virologique négatif. Après arrêt du traitement par nivolumab, évolution rapidement favorable. Fait partie des manifestations auto-immunes pouvant être

liées à l'utilisation des inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité cellulaire. *Al-Khateeb W et al. Long-term nivolumab treatment possibly associated with aseptic meningitis. BMJ Case Rep. févr 2024;17(2):e258141. DOI:10.1136/bcr-2023-258141*

### **REMDESIVIR (Veklury®) Syndrome de Kounis**

Patient âgé de 54 ans, survenue dès le début d'une première perfusion de ce traitement de la Covid-19 d'une éruption prurigineuse et de douleurs thoraciques aiguës. Hypotension artérielle. A l'ECG, élévation du segment ST. A l'échocardiographie, hypokinésie ventriculaire avec fraction d'éjection estimée à 30%. Arrêt de la perfusion, traitement par corticoïdes. Disparition rapide des douleurs angineuses et des anomalies ECG, coronarographie ensuite réalisée montrant des artères coronaires normales. Syndrome de Kounis correspondant à une manifestation d'angor lié à une vasoconstriction coronaire dans le cadre de manifestations d'anaphylaxie. *Beneki E et al. Kounis syndrome associated with remdesivir therapy in a COVID-19 patient. Clinical Toxicology. 2 déc 2023;61(12):1067-1069. DOI:10.1080/15563650.2023.2295233*

### **TOPIRAMATE (Epitopamax®,....)**

#### **Pneumonie aiguë à éosinophiles**

Chez un patient alcoolodépendant âgé d'une quarantaine d'années, apparition rapide après instauration d'un traitement par topiramate, d'une toux sèche, d'une dyspnée d'effort et de râles sibilants. Mise en évidence au bilan biologique d'une hyperéosinophilie et sur le plan radiologique d'opacités en verre dépoli. Elévation des taux circulants d'IgE. Diagnos-

tic confirmé à l'examen par lavage broncho-alvéolaire retrouvant 40% d'éosinophiles. Dans les jours suivants l'interruption du traitement par topiramate, normalisation des taux d'éosinophiles et d'IgE et, progressivement, disparition des opacités thoraciques.

*Tyagi R et al. Topiramate-induced acute eosinophilic pneumonia. BMJ Case Rep. sept 2024;17(9):e261220.*

*DOI:10.1136/bcr-2024-261220*