

OCTOBRE 2024

# VigipharmAmiens

CHU  
AMIENS  
PICARDIE



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

## CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

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

### Rédacteur en chef

Pr. M. Andréjak

### Ont également participé à ce numéro :

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

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

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

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

Reflets de la littérature :

<https://www.zotero.org/vigi-pharmamiens/items>

## I – INVITATION À LA SEMAINE DE PHARMACOVIGILANCE DES HAUTS DE FRANCE 2

## II -INFORMATIONS DE L'ANSM, DES AUTRES AGENCES DU MÉDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE 3

- A. Une ordonnance sécurisée maintenant obligatoire pour le tramadol et la codéine 3
- B. Topiramate et grossesse. Rappel par l'ANSM des mesures pour éviter son risque tératogène d'autisme, de retard intellectuel... pour l'enfant exposé in utero 3
- C. Risque d'inhalation/pneumopathie d'inhalation lors d'une anesthésie générale chez les patients traités par analogue du GLP-1 4
- D. Réactions anaphylactiques sous acétate de glatiramère parfois très longtemps après le début du traitement 4
- E. Risque de cancers secondaires liés aux cellules T lors des traitements par CAR-T cells (thérapie génique) 4
- F. Suspension d'AMM pour le voxélotor, nouveau médicament de la drépanocytose 5
- G. Mesures de sécurisation de l'utilisation des analogues du GLP-1 indiqués dans le traitement de l'obésité 5
- H. Réévaluation du rapport bénéfice-risque du finastéride et du dutastéride 5

## III - RISQUE FAIBLE MAIS CONFIRMÉ D'EFFETS INDÉSIRABLES HÉPATO-BILIAIRES SOUS GLIPTINES 6

## IV - OCCLUSIONS VASCULAIRES RÉTINIENNES APRÈS VACCINATION COVID-19 7

## V - MYOCARDITES APRÈS VACCINS ARNm CONTRE LA COVID- 19 : PRONOSTIC NON INQUIÉTANT 7

## VI - ÉVALUATION DE LA CHARGE ÉCONOMIQUE LIÉE AUX HOSPITALISATIONS POUR DES EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX 8

## VII - TROUBLES DU RYTHME VENTRICULAIRE ET MÉTHADONE 9

## REFLETS DE LA LITTÉRATURE 10

**Rappel** : Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien ayant constaté un effet indésirable doit en faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance, Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer (Article R5121-161 du CSP).

Portail commun de signalement : <http://signalement-sante.gouv.fr>

**Notre rendez-vous annuel de pharmacovigilance est « dématérialisé » depuis 3 ans et certains d'entre vous sont nostalgiques de nos anciennes journées en présentielles, nous avons donc opté en 2024 pour un style de communication intermédiaire.**

**Pour cette nouvelle formule, nous proposerons chaque jour de la semaine du 25 novembre au 29 novembre un rendez-vous entre 12h30 et 13h30 (en ligne) où 2-3 communications orales auront lieu en direct avec 1 modérateur entre chaque intervention et ainsi la possibilité pour les personnes connectées de poser des questions directement à l'orateur.**

Chaque jour, nos abonnés recevront par courriel, un lien pour se connecter. Les vidéos, comme celles des années précédentes, resteront consultables sur notre chaîne dédiée :

<https://www.youtube.com/channel/UCEn2i4-rTQpvLid4KAXMQ>

Nous espérons que vous serez encore nombreux à nous suivre cette année, ci-dessous le programme :

**Lundi 25 novembre 2024, séance modérée par le Dr Kamel Masmoudi, CRPV d'Amiens**

- **Année de pharmacovigilance 2023-2024**, par le Dr Julien Moragny, CRPV d'Amiens
- **Syndrome des jambes sans repos iatrogène**, par Margaux Jeanjacquot, Interne en Pharmacie, CRPV de Lille
- **Syndrome occlusif sous psychotropes**, par le Dr Pauline-Eva Pecquet, CRPV d'Amiens

**Mardi 26 novembre 2024, séance modérée par le Dr Johana Béné, CRPV de Lille**

- **Priapisme iatrogène**, par Louise Daran, Interne en Pharmacie, CRPV de Lille
- **Hypo-pigmentation cutanée induite par les médicaments**, par le Dr Houssam Al Balkhi, CRPV d'Amiens

**Mercredi 27 novembre 2024, séance modérée par le Dr Anne-Sophie LEMAIRE-HURTEL, Pharmacologie Amiens**

- **Uracilémie/ 5FU et insuffisance rénale**, par le Dr Sandra Bodeau, CRPV d'Amiens
- **Risques liés à la consommation de clenbutérol chez l'homme**, par le Pr Sophie Gautier, CRPV de Lille

**Jeudi 28 novembre 2024, séance modérée par le Pr Sophie Gautier, CRPV de Lille**

- **Syndrome d'auto-brasserie**, par le Dr Touria Mernissi, Pharmacologie Amiens
- **Algie vasculaire de la face secondaire à la vaccination Covid-19**, par Laura Parigny, Interne en Psychiatrie, CRPV de Lille

**Vendredi 29 novembre 2024, séance modérée par le Dr Valérie GRAS-CHAMPEL, CRPV Amiens**

- **Pourvu qu'elles soient douces – Effets indésirables : médicaments ou plantes ?** par le Pr Guillaume Decocq, CRPV d'Amiens
- **Actualités d'addictovigilance**, par le Dr Anne Sylvie Caous, CEIP de Lille

### A. Une ordonnance sécurisée maintenant obligatoire pour le tramadol et la codéine

---

Le tramadol, la codéine et la dihydrocodéine sont des analgésiques opioïdes faibles. La persistance malgré les mesures prises jusqu'à maintenant d'abus, de surdosage et de dépendance amène l'ANSM à renforcer les règles d'utilisation de ces médicaments.

A compter du 1er décembre 2024, ceux-ci (seuls ou en association à d'autres substances comme le paracétamol et l'ibuprofène) ne pourront être dispensés que par **une prescription sur ordonnance sécurisée avec en toutes lettres, le dosage, la posologie et la durée du traitement**, la durée maximale de prescription étant de 12 semaines (3 mois).

Il est rappelé aux professionnels de santé que la prescription de ces médicaments doit se faire pour les durées **les plus courtes possibles** : 3 à 14 jours pour les douleurs aiguës ; pour les douleurs chroniques, l'indication du traitement doit être **ré-évaluée** tous les 3 mois (lors du renouvellement de l'ordonnance).

Deux autres rappels : **intérêt de la réduction progressive de posologie** pour éviter le syndrome de sevrage et **prudence chez le patient épileptique** (baisse du seuil de déclenchement de crise par les opiacés). Pour les pharmaciens, il est rappelé que les **conditionnements** délivrés doivent être **adaptés aux doses prescrites**.

Enfin, sont rappelés aux patients les règles de bon usage de ces médicaments :

- respect des doses et des schémas thérapeutiques figurant dans la prescription,
- pas d'arrêt brutal,
- pas de proposition de son traitement à un membre de l'entourage (même si les symptômes sont identiques),
- mesures à prendre si prise par une personne autre que celle à qui le médicament est prescrit,
- kit de naloxone pour les personnes à risque de surdosage à leur administrer si somnolence anormale...

Une ordonnance sécurisée doit remplir des critères qui la rendent infalsifiable et qui sont définis par l'Association Française de Normalisation (AFNOR). Les principaux critères sont :

- informations obligatoires pré-imprimées en bleu pour identifier le prescripteur avec un moyen pour le contacter,
- existence d'un filigrane représentant un caducée,
- présence de carrés en microlettres, grammage minimum à 77g/m<sup>2</sup>.

Ces ordonnances ne peuvent être imprimées que par des imprimeurs agréés par l'AFNOR.

ANSM. Tramadol et codéine devront être prescrits sur une ordonnance sécurisée.

<https://ansm.sante.fr/actualites/tramadol-et-codeine-devront-etre-prescrits-sur-une-ordonnance-securisee-des-le-1er-decembre>

### B. Topiramate et grossesse. Rappel par l'ANSM des mesures pour éviter son risque tératogène d'autisme, de retard intellectuel... pour l'enfant exposé *in utero*

---

Après sa communication à ce sujet en juin 2022 (voir Vigipharm juin-août 2022), l'ANSM vient de diffuser un nouveau message sur les mesures à observer vis-à-vis du risque de la prise pendant la grossesse de topiramate (Epitomax® et génériques).

Ce risque est d'abord celui d'induire des malformations congénitales (multipliées par 3) dont **fenêtres labiales et palatines, hypospadias, microcéphalie**,... Le topiramate peut aussi induire des troubles graves du neurodéveloppement : **troubles du spectre autistique** (jusqu'à 6%), **déficit intellectuel** (jusqu'à 8%) ou **déficit de l'attention avec hyperactivité**.

Le topiramate est, de ce fait, **contre-indiqué dans la prévention des crises migraineuses pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception hautement efficace**. Il est également contre-indiqué dans ces situations pour l'indication épilepsie

(sauf le cas particulier d'un projet de naissance alors que le topiramate est utilisé en l'absence d'alternative appropriée).

Des documents sont à disposition des personnels de santé :

- **brochure sur les risques malformatifs et neurodéveloppementaux** en cas de prise de topiramate pendant la grossesse avec les actions à mettre en place,
- **formulaire d'accord de soins** cosigné par le prescripteur et la patiente (ou son (sa) représentant(e) légal(e)),
- **fiche d'aide à la dispensation** pour les pharmaciens.

ANSM. Topiramate et grossesse. Informations pour les filles, les adolescents et les femmes en âge d'avoir des enfants. 30/07/2024.

### **C. Risque d'inhalation/pneumopathie d'inhalation lors d'une anesthésie générale chez les patients traités par analogue du GLP-1**

---

Le Comité européen de Pharmacovigilance (PRAC) vient d'émettre des recommandations pour réduire le risque d'inhalation/pneumopathie d'inhalation lors d'une anesthésie générale ou d'une sédation profonde chez les patients traités par analogues GLP-1 pour un diabète de type 2 ou pour certains d'entre eux pour la prise en charge d'une obésité/surpoids.

Ce risque estimé entre 1/900 et 1/10000 s'explique par le fait que les analogues GLP-1 ralentissent la vidange gastrique. Ce risque fait l'objet d'un suivi par l'ANSM. Les patients doivent informer leur chirurgien ou leur anesthésiste avant toute intervention ou sédation profonde. Le PRAC recommande une mise à jour sur ce point des notices.

ANSM. Retour d'information sur le PRAC de juillet 2024. 19/07/24 mis à jour le 19/08/24.

### **D. Réactions anaphylactiques sous acétate de glatiramère parfois très longtemps après le début du traitement**

---

L'acétate de glatiramère (Copaxone®/Glatiramère Viatrix®) en solution injectable en sous-cutanée est indiqué dans le traitement de formes rémittentes de

sclérose en plaques. Il peut être responsable de réactions post-injections mais aussi de réactions anaphylactiques.

Ces dernières peuvent, comme vient de le montrer une revue européenne des cas enregistrés, survenir plusieurs mois voire plusieurs années après le début de traitement.

Des cas d'issue fatale ont été rapportés. Ces réactions sont peu fréquentes ( $\geq 1/1000$  à  $<1/100$ ) mais doivent être connues des patients et des soignants, les réactions anaphylactiques pouvant se confondre avec des réactions post-injections alors qu'elles justifient un contact avec un service médical d'urgence.

ANSM. Acétate de glatiramère. Des réactions anaphylactiques peuvent survenir des mois voire des années après l'instauration du traitement. Août 2024.

### **E. Risque de cancers secondaires liés aux cellules T lors des traitements par CAR-T cells (thérapie génique)**

---

Cette thérapeutique innovante est basée sur la modification génétique de lymphocytes T prélevés chez les patients et vise à traiter, en ciblant les antigènes CD19 ou BMCA, les pathologies malignes dont les leucémies aiguës à cellules B, certains lymphomes à cellules B et le myélome.

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a diffusé une information sur le risque de survenue, chez les patients ainsi traités, de tumeurs malignes à cellules T (38 cas rapportés) pouvant être positives au récepteur antigénique chimérique (CAR). Celles-ci sont survenues quelques semaines à plusieurs années après l'administration du traitement. Il est recommandé de ce fait une surveillance adaptée des patients tout à au long de leur vie.

ANSM. Abecma, Breyanzi, Carvykti, Kymriah, Tecartus et Yescarta (thérapies cellulaires CAR-T dirigées contre les antigènes CD19 ou BCMA) : risque de tumeur maligne secondaire issue de lymphocytes T. Juillet 2024.



## F. Suspension d'AMM pour le voxélotor, nouveau médicament de la drépanocytose

---

Le voxélotor (Oxbryta®) est un inhibiteur de la polymérisation de l'hémoglobine S qui est le premier médicament à avoir reçu (en février 2022) une AMM dans le traitement des formes sévères d'anémie hémolytique associée à la drépanocytose (chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus).

Cette AMM vient d'être suspendue (le 04/10/24) au niveau européen dans l'attente d'une réévaluation du rapport bénéfice-risque de ce médicament en raison de la mise en évidence dans plusieurs études cliniques, d'événements indésirables d'issue fatale, ainsi que d'études de registres suggérant une majoration du nombre de crises vaso-occlusives après mise en route du traitement.

En France, les patients traités par le voxélotor ont été (ou vont l'être rapidement) contactés. Les modalités d'arrêt et les alternatives thérapeutiques seront précisées. Tous les lots du médicament en stock dans les pharmacies hospitalières sont rappelés.

ANSM. Oxbryta (voxélotor) : suspension de l'autorisation de mise sur le marché de l'Union Européenne. 09/10/2024.

## G. Mesures de sécurisation de l'utilisation des analogues du GLP-1 indiqués dans le traitement de l'obésité

---

Des mesures ont été prises pour sécuriser l'utilisation des analogues du GLP-1 pouvant être utilisés dans le traitement de l'obésité en raison du contexte de mésusage potentiel de ces médicaments. Elles font suite aux conclusions de l'analyse de leur usage actuel par le Comité Scientifique Temporaire (CST) qui a en charge ce dossier. Les cas de mésusages sont avérés et correspondent à un détournement à visée purement esthétique par des personnes non en situation d'obésité ou de problèmes de santé associés à un surpoids.

Il a été décidé que la prescription initiale des analogues du GLP-1 indiqués dans **l'obésité (IMC  $\geq$  30kg/m<sup>2</sup>) ou de surpoids (entre 27 et 30kg/m<sup>2</sup>) en présence au moins d'un facteur de comorbidité lié au poids**, devra être réalisée par un médecin spécialiste en endocrinologie-diabétologie-nutrition ou titulaire de la formation spécialisée en

« nutrition appliquée », les renouvellements pouvant être réalisés par un médecin généraliste.

Dans le parcours de soin de la HAS, il est par ailleurs précisé que ce type de traitement doit être prescrit dans le traitement de l'obésité avec IMC initial  $\geq$  35 avant 65 ans et seulement en 2<sup>ème</sup> intention après échec de la prise en charge nutritionnelle et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique.

Les médicaments ayant cette indication en France sont le sémaglutide (Wegovy®) après une période initiale d'accès précoce et le liraglutide (Saxenda®). Ces deux spécialités sont non remboursables. Les recommandations de l'ANSM seront réévaluées au regard de l'évolution de la situation.

ANSM. Analogues du GLP-1 et obésité : nous prenons des mesures pour sécuriser leur utilisation en France sur le site de l'ANSM le 08/10/2024.

## H. Réévaluation du rapport bénéfice-risque du finastéride et du dutastéride

---

Le finastéride 5mg (Chibro-Proscar®,...) et le dutastéride 0,5mg (Avodart®) sont des inhibiteurs de 5  $\alpha$ -réductase (enzyme qui permet la formation de la dihydrostérone, substance qui entraîne le développement prostatique). Ils sont indiqués en 2<sup>ème</sup> intention (après échec de la phytothérapie et/ou des  $\alpha$ -bloquants) dans les manifestations fonctionnelles de l'adénome prostatique.

Le finastéride 1mg (génériques de Propécia®, lequel n'est plus commercialisé) est aussi indiqué quant à lui dans le traitement de **l'alopecie androgénique chez l'homme de 18 à 41 ans**.

Ces médicaments peuvent être à l'origine de **troubles de la fonction sexuelle et de troubles psychiatriques**. Des actions ont été menées depuis 2019 vis-à-vis de ces risques. Malgré celles-ci, il est noté la persistance de cas graves liés à ces effets indésirables (lesquels peuvent persister de façon prolongée après l'arrêt du traitement).

Le PRAC (Comité de pharmacovigilance de l'EMA) vient à la demande de l'ANSM de mettre en place une réévaluation du rapport bénéfice-risque de ces médicaments, ceci d'autant plus que parmi les effets psychiatriques du finastéride, **le risque d'idées suicidaires a été reconnu récemment** (mais déjà signalé antérieurement) et a été ajouté à la liste des effets indésirables des spécialités contenant du finastéride.

Il est rappelé aux patients traités par ces médicaments que si des troubles psychiques apparaissent (troubles de l'humeur, anxiété, signes de dépression, idées suicidaires) ou des troubles sexuels (trouble de l'érection, de l'éjaculation, baisse de la libido...), il convient alors qu'ils consultent leur médecin. Les professionnels de santé doivent dans ce type de situation réévaluer le traitement.

ANSM. Réévaluation européenne de la balance bénéfice-risque du finastéride et du dutastéride. 17/10/2024.

ANSM. Retour d'information sur le PRAC d'octobre 2024. (30 septembre - 3 octobre). 17/10/2024.

### III - RISQUE FAIBLE MAIS CONFIRMÉ D'EFFETS INDÉSIRABLES HÉPATO-BILIAIRES SOUS GLIPTINES

Les inhibiteurs de DPP-4 (dipeptidyl peptidase 4), les gliptines et les agonistes GLP-1 (glucagon-like peptide-1) sont des incrétinomimétiques largement utilisés dans le traitement du diabète de type 2. Des données existent suggérant un risque accru, avec ces médicaments, favorisant la survenue de complications vésiculo-biliaires.

Deux publications récentes font état de données visant à confirmer ce risque (1, 2).

La première (1) correspond à la méta-analyse de 82 essais cliniques contrôlés randomisés portant sur 104 833 participants.

Le risque d'apparition sous traitement par inhibiteurs de DPP-4 de pathologies de la vésicule et des voies biliaires était retrouvé majoré de 22% versus placebo (odds ratio de 1,22 avec intervalle de confiance de 1,04 à 1,43).

La majoration de ce risque était de 11/10 000 patients-années, risque surtout significatif pour les accès de cholécystites. Ce risque apparaissait d'autant plus marqué que le traitement était prolongé. Ce risque est confirmé avec l'autre classe d'incrétinomimétiques que sont les agonistes GLP-1 mais n'était pas retrouvé avec la classe des inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (gliflozines), médicaments administrés aux mêmes types de patient mais non incrétinomimétiques.

Dans la deuxième publication des auteurs canadiens (2) ont récemment réalisé une étude pharmaco-épidémiologique où les inhibiteurs de DPP-4 étaient comparés aux gliflozines vis-à-vis de ce risque chez des diabétiques chez qui ces traite-

ments étaient instaurés. Les données étaient extraites d'une base britannique et concernaient près de 360 000 patients. Cette étude retrouvait une majoration versus gliflozines de 46% de pathologies vésiculaires ou du tractus biliaire (4,3 contre 3,0/1000 patients/années) avec une majoration du risque pour les traitements les plus longs.

Des données expérimentales sont en faveur de l'activation par le GLP-1 de la prolifération cellulaire au niveau des cholangiocytes. Il a par ailleurs été rapporté que les inhibiteurs de DPP-4 peuvent interférer avec la contractilité de la vésicule biliaire en réduisant la sécrétion de la cholécystokinine.

Au total, on peut conclure à une légère majoration du risque de voir survenir sous ces traitements des complications vésiculo-biliaires. A prendre en compte pour les traitements prolongés mais ne remettant pas en cause le bénéfice de ces médicaments.

- (1) He L. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and gallbladder or biliary disease in type 2 diabetes : systematic review and pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J.* 2022 ; 377 : e6882.
- (2) Samantha B Shapiro, H. Yin, + L. Azoulay. Medicine Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and the Risk of Gallbladder and Bile Duct Disease Among Patients with Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Drug Safety* 2024 ; 47 : 759-69. <https://doi.org/10.1007/s40264-024-01434-u>.

## IV - OCCLUSIONS VASCULAIRES RÉTINIENNES APRÈS VACCINATION COVID-19

En mai 2021, une alerte avait été lancée après enregistrement de cas d'occlusions vasculaires rétinienne chez des patients qui venaient d'être vaccinés par le vaccin Covid-19 Vaxzevria®. Il s'agissait d'un signal qui, en fait, n'avait pu être confirmé à l'époque. Une étude des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance vient d'être réalisée par plusieurs CRPV autour de celui de Nantes dont celui d'Amiens (1) en collaboration avec un ophtalmologiste indépendant qui a examiné tous les cas. Celle-ci a porté sur les cas enregistrés jusqu'en avril 2023 avec les vaccins Comirnaty®, Spikevax®, Vaxzevria®, Jcovden® et Nuvaxovid®.

290 cas ont été analysés dont 228 d'occlusions veineuses rétinienne, 58 de l'artère centrale de la rétine ainsi que, dans 4 cas, l'association de ces deux types d'occlusions vasculaires au niveau de la rétine.

Les **cas d'occlusions veineuses rétinienne** étaient survenus pour 68% d'entre eux dans le suites d'une injection de vaccins à ARN messenger (Comirnaty®, Spikevax®), et 32% après vaccins à adénovirus. Pour ces derniers (en particulier Vaxzevria®), on peut considérer, étant donné leur nettement plus faible utilisation que les vaccins à ARN messenger, que le risque de survenue est plus important avec ce type de vaccin. Le délai médian de survenue était de 11 jours. Dans la moitié des cas, l'atteinte est survenue après la première dose, dans 36% des cas après la seconde dose et dans 11,4%

après une dose de rappel. Dans près de la moitié des cas, étaient retrouvés des facteurs connus de risque d'occlusion veineuse rétinienne en particulier l'HTA. Parfois, étaient retrouvés des antécédents d'occlusion veineuse rétinienne.

Dans les **cas d'occlusions artérielles rétinienne**, on retrouve également une proportion plus importante d'atteinte après la 1<sup>ère</sup> dose et le délai médian post-vaccination est de 17 jours. Le facteur de risque le plus fréquent est également l'hypertension artérielle.

Lorsque l'information est disponible (environ 9% des cas), il y a, après une nouvelle injection de vaccin environ 1/3 de récurrence (31%).

Au total, un risque qui semble confirmé par cette étude mais qui ne remet pas en cause la vaccination anti-Covid 19.

Beurrier M., Conart J.B., Antoine M.L., Facile A., Bagheri H., Gras-Champel V., Petitpain N., Retinal vascular occlusion after COVID-19. Vaccination : Analysis of the french pharmacovigilance database. Therapies, <https://doi.org/10.1016/j.therap.2024.08.002>

## V - MYOCARDITES APRÈS VACCINS ARNm CONTRE LA COVID-19 : PRONOSTIC NON INQUIÉTANT

Une surveillance étroite des effets indésirables pouvant être liés à la vaccination contre le Covid-19 a permis d'identifier des effets indésirables très rares comme ceux de myocardites presque exclusivement observés avec les vaccins à ARNm en particulier chez des hommes jeunes. Ceux-ci étaient le plus souvent bénins, transitoires et spontanément résolutifs. Ils avaient été ajoutés au RCP des vaccins anti-Covid-19 à ARN messenger.

Il était ensuite mis en évidence un risque de myocardite lié à l'infection Covid elle-même. Il avait

alors été rapporté un pronostic meilleur des myocardites associées à la vaccination par rapport à celles liées à l'infection Covid-19.

Une étude pharmaco-épidémiologique a été menée à ce sujet par le GIS Epiphare (Groupe d'Intérêt Scientifique en Epidémiologie des produits de santé ANSM-CNAM) pour l'évolution des myocardites à 18 mois.

Ces résultats viennent de faire l'objet d'une publication dans la revue JAMA (1) et d'une lettre d'information de l'ANSM en date du 26/08/2024 (2).

Ont été identifiées pour cette étude à partir du SNDS (Système National des Données de Santé), les personnes âgées de 12 à 49 ans qui ont été hospitalisées avec un diagnostic de myocardite entre le 27/12/2020 et le 30/06/2022. Ces personnes (n =4635) ont été réparties en 3 groupes, selon que l'origine probable de l'atteinte myocardique était liée :

- à une vaccination anti-Covid 19 à ARN messager réalisée dans les 7 jours qui précédaient (n = 558),
- à une infection Covid-19 au cours des 30 jours précédents (n =298),
- autre que ces 2 causes possibles (n =3779), myocardites dites conventionnelles.

Les patients ayant présenté une myocardite post-vaccinale étaient essentiellement des hommes (84%) le plus souvent relativement jeunes (25,9 ans en moyenne) en bonne santé jusque là.

Les conclusions de l'étude ont été que les événements suivants (réhospitalisations pour myopéricardite, autre événement cardiovasculaire, décès toutes causes confondues) étaient moins fréquents après myocardite post-vaccinale (5,7% au total) par rapport aux patients atteints de myocardite attribuable à l'infection Covid-19 (12,1%) ou des myocardites dites conventionnelles (13,2%). La fréquence de réalisation d'examen complémentaires ou de dispensation de médicaments dans les 18 mois suivants la fin de l'hospitalisation était similaire dans les 3 groupes.

Presque simultanément, étaient publiée les résultats d'une étude menée aux USA sur la même thématique dans un article destiné à la revue d'octobre du Lancet (3). Il s'agit d'une étude rétrospective menée dans 38 hôpitaux analysant 333 dossiers de patients pédiatriques ou adultes jeunes (< 30 ans) qui ont présenté une myocardite post-vaccinale compa-

rés à 100 patients jeunes ayant développé un syndrome inflammatoire multi-systémique post-Covid-19.

L'évolution était sans complication significative dans 80% des cas post-vaccination Covid-19 versus 23% dans le groupe comparateur. Le taux de troubles de la fonction cardiaque était significativement plus faible dans le groupe post-vaccinal (17%) versus 68% dans le groupe non post-vaccinal, ceci malgré une atteinte pouvant être considérée plus importante en IRM cardiaque du fait d'un taux plus important de rehaussement au Gadolinium.

Le mécanisme des atteintes myocardiques post-vaccinales est mal connu avec cependant le rôle possible de la détection par le système immunitaire de l'ARNm du vaccin comme antigène activant une cascade immunologique pro-inflammatoire.

Ces résultats ne remettent nullement en question le rapport bénéfice-risque de la vaccination, celle-ci permettant en particulier d'éviter la survenue de myocardite post Covid-19 de moins bon pronostic.

- (1) Semenzato L et al. Long-term prognosis of patients with myocarditis attributed to Covid-19 mRNA vaccination or conventional etiologies. JAMA. Published online August 26, 2024. Doi :10.1001/jama.2024.16380.
- (2) ANSM. Pronostic à 18 mois des cas de myocardite attribuables à la vaccination ARNm contre le Covid-19 : le JAMA publie les résultats d'une étude de pharmaco-épidémiologie réalisée par Epi-phare. 26/08/2024.
- (3) Jain SS et al. Cardiac manifestations and outcomes of Covid-19 vaccine-associated myocarditis in the young in the USA : longitudinal results from the Myocarditis after Covid vaccination (MACV) multicenter study. Lancet 2024 ; 76 publié en octobre 2024.

## VI - ÉVALUATION DE LA CHARGE ÉCONOMIQUE LIÉE AUX HOSPITALISATIONS POUR DES EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX

Nous avons évoqué dans le VigipharmAmiens d'avril-mai 2022 les résultats de l'étude IATROSTAT. Il s'agit d'une étude prospective menée par les CRPV sur un échantillon tiré au sort de 141 services médicaux dans 69 hôpitaux publics de France métropolitaine sur 14 jours en 2018. Les résultats de cette étude ont ensuite été publiés dans la revue British Journal of Clinical Pharmacology (1).

Sur les 3648 patients retenus pour l'étude, 309 avaient pour cause de leur hospitalisation un effet indésirable médicamenteux (EIM) ce qui correspondait à une majoration très nette de ce motif d'hospitalisation par rapport à des chiffres antérieurs, ceci malgré une absence de majoration de la consommation médicamenteuse.



Une évaluation rétrospective (étude IATROSTAT-ECO) des données recueillies en 2018 concernant 196 patients a été menée par les CRPV de Limoges et Besançon pour estimer les coûts générés par ces hospitalisations pour EIM (2). Ceux-ci étaient liés à l'hospitalisation elle-même, à des actes de réanimation ou de passage par une unité de soins intensifs et/ou de surveillance continue, d'utilisation de produits ou de dispositifs médicaux implantables par exemple au niveau cardiaque devant être facturés spécifiquement et enfin d'éventuelles consultations ultérieures en rapport avec l'EIM ainsi que d'évènements cliniques survenus dans les 3 mois (dont une ou plusieurs réhospitalisations) (2).

La nécessité de réhospitalisations à court terme a été relevée dans 50% des cas.

Le coût moyen total par patient de l'étude a été estimé à 5208 euros  $\pm$  3719 (de 514 à 23355) en fonction des tarifs 2018, ce qui correspond à 5974 ( $\pm$  4232) euros si l'on tient compte des tarifs 2023 (de 618 à 27380). Le coût total était pour les 196 patients retenus pour cette évaluation (car l'accès aux données financières était possible pour eux) de plus d'un million d'euros ce qui, rapporté à la population totale en France, pourrait être tout à fait considérable : 1.3 milliard d'euros et pour les hospitalisations évitables environ 155 millions d'euros.

Dans cette étude était retrouvée une corrélation nette entre l'âge des patients et le poids économique de ces hospitalisations pour EIM (plus grande fréquence après 65 ans, prise en charge souvent plus complexe). C'est pour ces patients les plus âgés que le caractère possiblement inapproprié des prescriptions s'est avéré le plus fréquent.

Ces données économiques renforcent (s'il en était besoin) la nécessité d'une grande vigilance vis-à-vis de l'administration de médicaments dont la réévaluation régulière s'impose avec prise en compte du rapport bénéfice/risque, ceci plus particulièrement chez les personnes les plus âgées.

- (1) Laroche ML et al. Incidence and preventability of hospital admissions for adverse drug reactions in France : a prospective observational study (IATROSTAT). Br J Clin Pharmacol. 2023 ; 89 : 390-400.
- (2) Laroche ML et al. Economic burden of hospital admissions for adverse drug reactions in France : the IATROSTAT-ECO study. Br J Clin Pharmacol. 2024 ; 1-12. Doi : 10.1111/bcp.16266.

## VII - TROUBLES DU RYTHME VENTRICULAIRE ET MÉTHADONE

La méthadone (Méthadone APHP®) est un médicament utilisé comme traitement de substitution dans la dépendance aux opiacés (il s'agit d'un agoniste des récepteurs aux opiacés) qui est soumis à une consultation en centre de traitement habilité. Elle est connue pour pouvoir être à l'origine de troubles du rythme cardiaque liés à un allongement de l'intervalle QT.

Une revue de la littérature à ce sujet vient d'être publiée par des auteurs canadiens (1).

Cette revue correspond à l'analyse de 14 études pour l'essentiel de nature pharmacoépidémiologique ainsi que l'analyse rétrospective d'essais randomisés.

La méta-analyse réalisée à partir des données de ces études conclue à une multiplication par 2 du risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire sous méthadone versus buprénorphine, morphine ou un opioïde de structure très proche de celle de la méthadone (rapport de risque de 2,39 (IC 95 : 1,31-4,35) rapport plus particulièrement élevé

dans les essais randomisés par rapport aux études observationnelles.

- (1) Salmasi S et al. Opioid use and the risk of ventricular arrhythmias. Review and meta-analysis. Pharmacoepidemiol. Drug Saf 2024 august. <https://doi.org/10.1002/pds.5854>.

**ATAZANAVIR (Reyataz®)****Lithiase urinaire**

Cas rapporté chez une patiente âgée de 62 ans traitée au long cours par atazanavir (en association avec emtricitabine et ritonavir pour une infection VIH). Episodes de douleurs lombaires transitoires puis détérioration progressive de la fonction rénale. Diagnostic posé ensuite d'urétéro-hydronephrose obstructive liée à un calcul d'une dizaine de cm en sous-pyélique. Atteintes rénales lors de traitements prolongés d'atazanavir plutôt rapportées sous la forme de néphropathie interstitielle (par précipitation intratubulaire d'atazanavir).

*Doncheva R et al. Atazanavir-induced lithiasis evidenced several years after drug discontinuation. AIDS. 1 août 2024;38(10):1604-1605. DOI:10.1097/QAD.0000000000003951*

**AZATHIOPRINE (Imurel®,...)****Dysfonction ventriculaire gauche**

Cas rapporté chez un patient âgé de 68 ans sans

antécédent de cardiopathie, traité par azathioprine pour une myasthénie avec atteinte oculaire. Survenue de douleurs thoraciques avec à l'ECG élévation du segment ST. Hypotension artérielle, tachycardie, pas de signe clinique d'insuffisance cardiaque. Biologiquement, élévation de C-réactive protéine, hyperleucocytose, élévation de BNP. A l'échocardiographie, diminution de la fonction ventriculaire gauche avec hypokinésie diffuse. Arrêt de l'azathioprine, traitement par IEC. Dysfonction biventriculaire confirmée en IRM. Baisse rapide des marqueurs d'inflammation et de dysfonction cardiaque, puis amélioration de l'état clinique à deux semaines avec seulement dyspnée d'effort très modérée. A un mois, récupération d'une fonction ventriculaire gauche normale. Le traitement par azathioprine est alors repris et, rapidement réapparition du tableau d'insuffisance cardiaque avec réélévation des marqueurs cardiaques et d'inflammation, réapparition des anomalies précé-

dentes en imagerie cardiaque. Arrêt définitif du traitement par azathioprine et récupération d'une fonction cardiaque qui restera normale au cours des 2 années de suivi. Il est conclu en une dysfonction ventriculaire gauche associée à un syndrome d'hypersensibilité à l'azathioprine. *Lüscher D et al. A case report of reversible left ventricular dysfunction due to azathioprine hypersensitivity syndrome. Nuzzi V et al., éditeurs. European Heart Journal - Case Reports. 2 août 2024;8(8):ytaa368. DOI:10.1093/ehjcr/ytaa368*

**BRIMONIDINE (Alphagan®,...)****Opacités cornéennes**

La brimonidine est un alpha-bloquant utilisé comme collyre anti-glaucomateux. Des cas d'opacités sévères liées à son administration ont été signalés au Japon (19 cas dont 11 avec imputabilité vraisemblable). Dans ce pays, il est recommandé aux patients traités par ce collyre d'alerter leur ophtalmologiste en cas d'ap-

parition de troubles visuels comme une vision floue, une baisse d'acuité ou des signes d'hyperémie conjonctivale. *Revisions of Precautions for Preparations Containing Brimonidine Tartrate. Devices Safety Information [Internet]. juill 2024;(411). Disponible sur: <https://www.pmda.go.jp/files/000269455.pdf>*

### **DURVALUMAB (Imfinzi®)** **Syndrome triple-M**

Le syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie dit syndrome triple-M est une complication très rare pouvant être observée sous inhibiteurs de point de contrôle immunitaire. Cas rapporté chez une femme de 69 ans dans le cadre du traitement d'un adénocarcinome pulmonaire. Une semaine après le début du deuxième cycle de traitement par durvalumab, faiblesse musculaire diffuse sévère, myalgies, dyspnée, difficultés à la marche, à maintenir la tête droite. A l'examen, hyporéflexie diffuse, diplopie. Biologiquement, élévation de créatine kinase et troponine T. A l'IRM, aspect d'oedème des muscles paravertébraux, aspect de myosite.

Les jours suivants, bradycardie avec bloc intraventriculaire. Evolution favorable sous corticothérapie.

*Adeoye FW et al. Durvalumab-induced triple-M syndrome. European Journal of Case Reports in Internal Medicine [Internet]. janv 2024;11(8). Disponible sur: <https://www.ejcrim.com/index.php/EJCRIM/article/view/4729>*

### **GLICLAZIDE (Diamicon®,...)**

#### **Phototoxicité**

Cas rapporté chez une patiente de 36 ans, brûlures cutanées, rougeur de la face quelques heures après exposition solaire. Le traitement avait été introduit 2 semaines plus tôt. Aucun antécédent de problème de phototoxicité. A l'examen, face oedémateuse avec micropustules. Evolution favorable après arrêt du gliclazide et brève corticothérapie locale. Traitement du diabète ensuite par inhibiteur DPP-4. Pas de lésion cutanée ou de signe de phototoxicité les 6 mois suivants. *Gupta A et al. Gliclazide-induced phototoxicity: A case report. Photoderm Photoimm Photomed. juill 2024;40(4):e12989. DOI :10.1111/phpp.12989*

### **HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquénil®....)** **Hypertrophie cardiaque**

Patiente âgée de 45 ans traitée au long cours (19 ans) pour lupus érythémateux systémique avec antécédents de valvulopathie rhumatismale hospitalisée en urgence pour insuffisance cardiaque aigüe. Mise en évidence à l'échocardiographie d'hypertrophie biventriculaire sévère avec dysfonction biventriculaire. Eléments confirmés en IRM (laquelle a permis d'éliminer un diagnostic de maladie de Fabry ou de cardiopathie ischémique). Biopsie cardiaque objectivant une hypertrophie des myocytes avec nombreuses vacuoles. Après arrêt de l'hydroxychloroquine et traitement initial dépléteur hydrosodé avec possibilité de réduire rapidement les doses de furosémide. Amélioration nette de la fonction systolique objectivée ensuite malgré persistance d'une hypertrophie biventriculaire. Possibilité rapportée dans la littérature d'observer cette toxicité cardiaque lors des prises prolongées d'hydroxychloroquine en l'absence d'autres types de toxicité du médicament. *Cobarro Gálvez L et al. Hydroxychloroquine-induced*

*cardiomyopathy: role of cardiac magnetic resonance for the diagnosis and follow-up of a very rare entity—a case report. Borovac JA et al., éditeurs. European Heart Journal - Case Reports. 2 août 2024;8(8):ytae404. DOI:10.1093/ehjcr/ytae404*

### **LITHIUM (Téralithe®,...)**

#### **Syndrome de Raynaud**

Cas rapporté chez un patient âgé de 71 ans traité pour troubles dépressifs récurrents résistant à des traitements antidépresseurs et associés à des symptômes psychotiques. Survenue dans les suites de l'introduction du traitement par lithium de symptômes de syndrome de Raynaud avec coloration pourpre des doigts, sensation de froid, troubles de la sensibilité.... Lithiémie en zone thérapeutique. Disparition de ces symptômes à l'arrêt. A distance, reprise du traitement par carbonate de lithium et réapparition 3 semaines plus tard. Cas paradoxal dans la mesure où l'on retrouve dans la littérature des cas où, sous ce traitement, des améliorations de syndrome de Raynaud ont été rapportées.

*Boland C et al. Raynaud's phenomenon on initiation*

*of Lithium therapy: a case report. BMC Psychiatry. 28 août 2024;24(1):586. DOI:10.1186/s12888-024-06007-4*

### **NALTREXONE (Révia®,...)**

#### **PEAG (pustulose exanthématique aigüe généralisée)**

Cas rapporté chez une patiente âgée de 55 ans traitée par naltrexone pour alcoolodépendance. Au bout de 3 jours, apparition d'une éruption prurigineuse avec formation de phlyctènes au niveau du tronc, de la face, des extrémités avec atteinte muqueuse. Evolution vers un tableau de PEAG. Evolution favorable à l'arrêt. *Eakes J. et al. Acute generalised exanthematous pustulosis: case report. JAAD Case Reports. sept 2023;39:115-117.*