

Nous vous proposons une sélection d'extraits issus des lettres d'information des CRPV.

Vous pouvez retrouver l'intégralité de ces documents sur le site du RFCRPV (Réseau français des Centres régionaux de Pharmaco-Vigilance) <https://www.rfcrpv.fr/bulletins-des-crpv/> et via les liens ci-dessous :

CRPV Pas-de-Calais et Hauts- de-France

<https://pharmacovigilance-npdc.fr/breves-de-pharmacovigilance/>

CRPV Centre - Val de Loire

<http://www.pharmacovigilance-tours.fr/notre-journal-dinformation.html>

CRPV de Besançon, Dijon, Nancy, Reims et Strasbourg

<https://www.rfcrpv.fr/bulletins-des-crpv/echos-de-pharmacovigilance-besancon-dijon-nancy-reims-strasbourg/>

CRPV de Toulouse et Montpellier

<https://www.rfcrpv.fr/bulletins-des-crpv/bip-occitanie-toulouse-montpellier/>

Centre Régional de
Pharmacovigilance Nord – Pas de
Calais et
Centre d'Addictovigilance des Hauts-
de France
C.H.U. Lille

Brèves de PHARMACO-ADDICTOVIGILANCE Numéro 83 : Octobre – Décembre 2024

QUESTION

Quelle conduite à tenir en cas de nécessité d'introduire du linézolide chez un patient sous ISRS ?

Nous avons été, récemment, interrogés concernant la conduite à tenir en cas de nécessité d'introduire un traitement par linézolide (antibiotique ayant une action IMAO-A) chez un patient traité par ailleurs par ISRS. L'association de linézolide et d'ISRS est déconseillée en raison du risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite est recommandée ainsi que l'utilisation des posologies les plus faibles possibles. Dans cette situation d'interaction médicamenteuse de nature pharmacodynamique, liée au mécanisme d'action de ces 2 médicaments, 2 éléments doivent être gardés en tête :

- la plupart des ISRS possèdent des demi-vies d'élimination modérées (de 24 heures pour la paroxétine et la sertraline à 6 jours pour la fluoxétine voire 16 jours pour son métabolite actif, la norfluoxétine) ;
- en cas d'association avec le linézolide, le syndrome sérotoninergique peut mettre plusieurs semaines avant de se manifester et des cas de syndrome sérotoninergique ont été observés plusieurs jours après l'arrêt de l'ISRS (arrêt depuis 3 jours dans un cas avec la paroxétine et arrêt depuis 18 jours dans un autre cas avec la fluoxétine) (1).

En pratique, en situation aiguë, si le linézolide doit être débuté rapidement, il est recommandé d'arrêter l'ISRS et de surveiller l'éventuelle survenue d'un syndrome sérotoninergique pendant 2 semaines après cet arrêt (5 semaines pour la fluoxétine) et/ou jusqu'à 24 heures après la dernière dose de linézolide (2).

Pour rappel, les signes cliniques du syndrome sérotoninergique peuvent être : psychiques (agitation, confusion, hypomanie, éventuellement coma), moteurs (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité), végétatifs (hypo- ou hyper-tension, tachycardie, hyperthermie, sueurs, frissons), digestifs (diarrhées). Le diagnostic de syndrome sérotoninergique pourra être envisagé en cas de survenue de 3 symptômes minimum, de catégories différentes et après avoir éliminé les autres étiologies pouvant expliquer ces symptômes (3).

(1) Clark et al. *Pharmacotherapy* 2006. (2) Stockley's drug interactions. 12th edition (3) [Syndrome malin des neuroleptiques et syndrome sérotoninergique : diagnostics positifs et différentiels et étiologies médicamenteuses \(psychanalyse.com\)](https://www.psychanalyse.com)

Les ACTUALITÉS en PHARMACO SURVEILLANCE

Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie
et d'Information sur le Médicament Centre Val de Loire

CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9

Tél. : 02 47 47 37 37 • Fax : 02 47 47 38 26 • E-mail : crpv@chu-tours.fr

www.pharmacovigilance-tours.fr • Twitter : @CRPVCentreVdL ou @Reseau_CRPV

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

• AP. Jonville-Béra



En cas d'effet indésirable en lien avec un antibiotique, l'avis du pharmacovigilant diminue le risque de le contre indiquer à tort

Il ne suffit pas que l'effet indésirable soit listé dans le RCP d'un des médicaments pris par le patient, pour qu'en cas de survenue de cet effet, il lui soit attribué. Cela peut sembler une évidence, mais nous constatons tous les jours lors des déclarations/questions reçues au Centre Régional de Pharmacovigilance, que c'est malheureusement une démarche fréquente, démarche qui peut conduire à contre-indiquer, à tort, la reprise d'un médicament. Ainsi, l'aide au diagnostic des effets indésirables, mission importante de la pharmacovigilance, est un réel service rendu aux patients car elle participe à l'amélioration de la qualité des soins. L'analyse faite par la pharmacovigilance ne se limite pas à la bibliographie, mais prend en compte surtout les données chronologiques (délai de survenue, évolution en fonction de la pathologie), sémiologiques (diagnostics différentiels, mécanisme d'action, facteurs de risque,...).

Cependant, aucune étude n'a évalué l'apport clinique d'une expertise de pharmacovigilance. Ainsi, l'objectif des auteurs était de montrer l'intérêt de prendre l'avis systématique de la pharmacovigilance avant de contre-indiquer un médicament potentiellement en cause dans un effet indésirable. Ils ont inclus 83 295 enfants de moins de 18 ans hospitalisés ou vus en consultation entre 2010 et 2022 dans un établissement américain chez lesquels avait été diagnostiqué un effet indésirable secondaire à une antibiothérapie (45 642 avec une bêta-lactamine, 5329 avec un sulfamide, 3959 avec un macrolide et 622 avec un glycopeptide). L'idée étant que la classe de l'antibiotique mis en cause, était moins souvent à nouveau prescrite, les auteurs ont comparé, en fonction de l'existence ou non

d'une analyse de pharmacovigilance, la proportion d'enfants ayant reçu, lors d'une infection suivante, un antibiotique de la même classe que celui en cause dans l'effet indésirable ou d'une classe différente.

Chez les enfants ayant bénéficié de l'avis d'un pharmacovigilant pour l'effet indésirable, la prescription d'un antibiotique de la même classe était, par rapport à l'absence d'avis, 1,59 [1,3 – 1,9] fois plus fréquente pour les bêta-lactamines, 2,29 [0,9 – 4,9] fois plus fréquente pour les sulfamides, 1,85 [1,1 – 3,2] fois plus fréquente pour les glycopeptides mais pas plus fréquente pour les macrolides (0,77 [0,3-1,6]). Parmi les 518 enfants chez lesquels l'antibiotique prescrit appartenait à la famille déjà en cause, seuls 3 effets indésirables ont récidivé. Mais il s'agissait d'un simple rash 7 jours après la reprise d'amoxicilline et de 2 réactions à la perfusion avec la vancomycine (en lien avec la vitesse de perfusion). Ainsi, pour les effets indésirables en lien avec les bêta-lactamines, les sulfamides ou les glycopeptides, l'analyse par le pharmacovigilant a plus souvent permis de prescrire l'antibiotique en cause ou un antibiotique de même classe, sans majoration du risque d'effet indésirable alors que, sans avis, il aurait probablement été contre-indiqué. Cette étude est une des premières à montrer l'intérêt de faire valider par une équipe de pharmacovigilance tout effet indésirable qui conduit à contre-indiquer un médicament (en particulier un antibiotique)..

Feldman K, et al. Clarification of adverse drug reactions by a pharmacovigilance team results in increased antibiotic re-prescribing at a freestanding United States children's hospital. Plos one, 2024 :19(1), e0295410.

Hémophilie acquise et médicament : mythe ou réalité ?

L'hémophilie A acquise (HAA) est une pathologie auto-immune due à la présence d'auto-anticorps dirigés contre un facteur de coagulation : le facteur VIII (FVIII). L'HAA est une pathologie rare mais grave associée à un risque hémorragique majeur. Bien que sous-estimée, l'incidence de l'HAA est d'environ 1.5 cas par million d'habitants/an. L'âge moyen du diagnostic est de 75 ans et on observe une augmentation de l'incidence avec l'âge et chez la femme en âge de procréer. Chez 70 à 90 % des patients, des accidents hémorragiques sévères sont rapportés, associés à une mortalité globale évaluée entre 15 et 42 % des cas^{1,2}.

Le diagnostic est évoqué sur des saignements inhabituels et brutaux mais ce sont les tests biologiques qui permettent de confirmer le diagnostic, à savoir un temps de céphaline activée isolément allongé et un déficit en FVIII isolé également^{2,3}. La recherche et le titrage d'un anticorps anti-FVIII permet le diagnostic définitif. Ce dosage a essentiellement un intérêt diagnostique et de suivi biologique puisque le risque hémorragique n'est pas corrélé au titre de l'anticorps^{2,3}.

Il existe un possible retard au diagnostic qui peut s'expliquer par une méconnaissance de cette pathologie par le professionnel de santé, l'existence de facteurs confondants à savoir des traitements anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires souvent prescrits à cette population âgée ou encore par la difficulté de mettre en œuvre des tests biologiques spécialisés rapidement en routine².

La prise en charge consiste à traiter les accidents hémorragiques (utilisation possible de traitement hémostatique), limiter le risque hémorragique, éliminer les anti-FVIII à l'aide d'immunosuppresseur et traiter, le cas échéant, la pathologie sous-jacente.

Environ 2/3 des cas d'HAA sont idiopathiques. Mais l'HAA peut également être secondaire à un cancer, à une pathologie auto-immune (polyarthrite rhumatoïde et lupus avant tout, plus rarement syndrome de Sjögren ou pathologies dermatologiques), à un contexte infectieux ou de post partum^{2,3}.

Certains médicaments peuvent être incriminés mais les données sont controversées. Des cas d'HAA ont été décrits chez des patients bénéficiant d'un traitement par clopidogrel. Cet effet indésirable est d'ailleurs mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit.

Une analyse de la littérature datant de 2007 retrouvait 34 articles incriminant préférentiellement la fludarabine et l'interféron (15 articles), mais également des antibiotiques (pénicillines, sulfamide, chloramphénicol, cotrimoxazole), la phénothiazine et le clopidogrel. L'âge médian était de 54,3 ans(18-84)⁴.

Plus récemment, *Konstantinov et al.* ont publié en 2022, une analyse de disproportionnalité (nombre de cas observés > nombre de cas attendus) sur les données mondiales de pharmacovigilance (données de juillet 2004 à novembre 2021), afin d'identifier les médicaments notifiés dans l'apparition d'HAA. Cent quatre-vingt-cinq cas ont été recensés. L'âge médian au moment de l'apparition était de 75 ans, le délai médian de survenue après le début du médicament suspect était de 30 jours et 10% des cas avaient comme évolution un décès. Les médicaments associés au signal de disproportionné le plus élevé étaient l'alemtuzumab, le clopidogrel et l'omalizumab. Pour les autres médicaments retrouvés, la classe des anticoagulants était bien représentée avec l'apixaban et la warfarine, mais également l'acide acétyl-salicylique. Les antibiotiques étaient également incriminés avec l'amoxicilline, piperacilline/tazobactam, et ciprofloxacine. D'autres médicaments étaient également retrouvés : peginterféron alpha, sitagliptine, ribavirine, nivolumab ainsi que les vaccins contre la covid-19⁵.

Dans la littérature sont rapportés plusieurs cas cliniques impliquant notamment la doxycycline, les vaccins covid, le clopidogrel, l'alemtuzumab, l'ivrabradine, l'adalimumab, l'omalizumab et la chlorpromazine^{6,13}.

En revanche, l'explication physiopathologique n'est quasiment jamais évoquée hormis un rôle de dysrégulation immunitaire pour l'adalimumab ou un biais protopathique avec un retard diagnostique du aux saignements pour les anticoagulants^{10,11,14}.

Malgré plusieurs cas publiés dans la littérature, conclure sur la question d'une possible étiologie médicamenteuse dans l'apparition d'une HAA est compliquée. Il est difficile de savoir quels médicaments sont incriminés ou non et par quel(s) mécanisme(s) : rôle dans la production de novo d'anticorps anti FVIII, médicaments concomitants du fait d'un diagnostic tardif de la maladie, facteur favorisant et retard diagnostique ?

HAA d'origine médicamenteuse mythe ou réalité ? Quoi qu'il en soit, sachez y penser et n'hésitez pas à consulter l'avis de votre centre de pharmacovigilance.

CRPV de Besançon

- 1.Sridharan M, Pruthi RK. Autoimmune (Acquired) Hemophilia: Updates in Diagnosis and Therapy. *The Hematologist [Internet]*. 25 févr 2022 [cité 6 sept 2024];19(2). Disponible sur: <https://doi.org/10.1182/bem.V19.2.2022214>
- 2.Desage E, Nongier C. L'hémophilie A acquise : savoir y penser. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 mars 2024;2024(561):33-40.
- 3.Trossaert M, Guillet B. HEMOPHILIE ACQUISE. Disponible sur: https://sfh.bematologie.net/sites/sfh.bematologie.net/files/medias/documents/hemophilie_acquise.pdf
- 4.Franchini M, Capra F, Nicolini N, Veneri D, Manzato F, Baudo F, et al. Drug-induced anti-factor VIII antibodies: a systematic review. *Med Sci Monit*. avr 2007;13(4):RA55-61.
- 5.Konstantinov K, Dolladille C, Gillet B, Alexandre J, Aouba A, Deshayes S, et al. Drug-associated acquired hemophilia A: an analysis based on 185 cases from the WHO pharmacovigilance database. *Haemophilia*. janv 2023;29(1):186-92.
- 6.Shah E, Abro C, Zaidi F, Goel R. Doxycycline-induced acquired haemophilia A. *BMJ Case Rep*. 1 oct 2021;14(10):e244748.
- 7.Emna B, Kmira Z, Hajar BI, Nadia S, Yossra D, Amina B, et al. Acquired hemophilia A following COVID-19 vaccine: a case report. *J Med Case Rep*. 27 mars 2023;17(1):125.
- 8.Riachy MA, Nasr F, Azar R. Acquired haemophilia secondary to ivabradine presenting with acute respiratory distress syndrome. *BMJ Case Rep*. 4 avr 2012;2012:ber0120125506.
- 9.Stammer R, Ackermann F, Vasse M, Verrat A, David A, Horodyckid C, et al. Life-threatening chlorpromazine-induced acquired haemophilia A in a patient with a cavernous malformation involving the medulla oblongata. *Rev Med Interne*. déc 2022;43(12):739-42.
- 10.Liberman P, Burkholder BM. Adalimumab-associated Acquired Hemophilia in a Patient with Scleritis. *Ocul Immunol Inflamm*. 17 févr 2022;30(2):294-6.
- 11.Ceglédi A, Bártai Á, Dolgos J, Fekete M, Gopcsa L, Király V, et al. Case Report: Effective management of adalimumab-induced acquired hemophilia A with the CyDRI protocol. *Pathol Oncol Res*. 2024;30:1611720.
- 12.Mangin MA, Lienhart A, Gouraud A, Roux S, Hodiou F, Jonen F, et al. Onset of acquired haemophilia A after omalizumab treatment in severe bullous pemphigoid - a report on two cases successfully treated with mycophenolate mofetil. *Ann Dermatol Venereol*. mars 2021;148(1):57-9.
- 13.Liu C, Xu L, Mou P. Acquired hemophilia A induced by clopidogrel. *Panminerva Med*. sept 2024;66(3):347-9.
- 14.Lawless S, Benson G. A 75-year-old woman with acquired haemophilia disguised by warfarin treatment. *BMJ Case Rep*. 6 oct 2015;2015:ber2015211254.

BIP OCCITANIE

BULLETIN D'INFORMATIONS DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE DE LA REGION OCCITANIE

INFORMATIONS IMPORTANTES ET ALERTES CONCERNANT LE BON USAGE ET LA SÉCURITÉ DES MÉDICAMENTS

ANSM

- Prévention de la bronchiolite du nourrisson : les premières données de pharmacovigilance confirment le profil de sécurité du nirsevimab (Beyfortus) (30/09/2024) : [lien](#)
- Campagne vaccinale contre les infections à papillomavirus humains (HPV) : les dernières données confirment de nouveau le profil de sécurité du vaccin Gardasil 9 (23/10/2024) : [lien](#)
- Analogues du GLP-1 et obésité : mesures pour sécuriser leur utilisation en France (13/11/2024) : [lien](#)
- Réévaluation du pictogramme grossesse sur les boîtes de médicaments : lancement d'une consultation publique (19/11/2024) : [lien](#)
- Tramadol et codéine devront être prescrits sur une ordonnance sécurisée (28/11/2024) : [lien](#)
- Thérapie illégale dans le traitement du cancer : décisions de police sanitaire (28/11/2024) : [lien](#)

4

EMA

- Médicaments contenant du finastéride ou du dutastéride : initiation d'une réévaluation de la balance bénéfique/risque (17/10/2024) : [lien](#)
- Keppra (lévétiracétam), solution buvable en flacons de 150 ml (pour les enfants âgés de 6 mois à 4 ans) : risque d'erreur médicamenteuse suite au changement de la seringue de 3 ml en seringue de 5 ml (17/10/2024) : [lien](#)
- Acétate de médroxyprogestérone à fortes doses : nouvelles recommandations pour réduire le risque de méningiome (19/11/2024) : [lien](#)
- 5-fluorouracile : le phénotypage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) par la mesure du taux d'uracilémie doit être interprété avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (19/11/2024) : [lien](#)
- Métamizole : finalisation de la réévaluation de la balance bénéfique/risque (19/11/2024) : [lien](#)
- Doxycycline et risque suicidaire : les données actuelles disponibles n'apportent pas de preuves en faveur d'un lien (29/11/2024) : [lien](#)

SFPT

- Vaccination et amélioration de la survie et de la santé - 50 ans de modélisation par l'OMS (31/05/2024) : [lien](#)
- Ibuprofène et symptômes infectieux : des liaisons potentiellement dangereuses ? (14/11/2024) : [lien](#)

