

# Viginews

## PHARMACOLOGIE

*Le cannabis médical*

2

## CAS CLINIQUE

*DRESS syndrome suite à la prise de XENETIX® (iobitridol).  
Penser aux produits de contraste iodés en cas d'hypersensibilité retardée*

4

## REVUE DE LA LITTÉRATURE

*Desloratadine et risque convulsif*

5

## EN DIRECT DES AGENCES

*Surveillance des vaccins anti-COVID 19  
Actualités ANSM*

6

n°13  
08.2022



## Le cannabis médical



Le 26 mars 2021, l'ANSM a lancé une expérimentation sur le cannabis médical dont l'objectif principal est de recueillir les données sur : (1) la faisabilité du circuit de mise à disposition du cannabis médical et (2) l'efficacité et la sécurité du cannabis dans un cadre médical. Sa durée est de 2 ans avec un objectif de 3000 patients inclus. Le cannabis médical a le statut de stupéfiant.

### Cannabis récréatif

#### Issu de la plante

- contient des cannabinoïdes dont les principaux sont : 1) le tétra-hydrocannabinol (THC) classé stupéfiant en France (quelle que soit la teneur) dont l'action agoniste des récepteurs CB1 est responsable des effets psychoactifs recherchés par les usagers et 2) le CBD  
- la teneur en THC contenue dans la résine et l'herbe est en constante augmentation depuis plusieurs années : 10% en 2010 versus 27% (résine) et 13% (herbe) en 2020  
- en plus du risque de dépendance et des troubles psychiatriques, de nouvelles complications ont été identifiées ces dernières années : hyperémèse cannabique, risque cardiovasculaire.

#### Cannabinoïdes de synthèse

Agonistes CB1, parfois pulvérisés sur du cannabis (herbe) et potentiellement très puissants

### Cannabidiol (CBD)

- molécule psychoactive agoniste du récepteur 5 HT1A, GABA et agoniste partiel du récepteur D2.  
- Inhibiteur puissant de plusieurs cytochromes (CYP2B6, CYP2C19, CYP3A4) : interactions médicamenteuses nombreuses (cf. paragraphe pharmacocinétique)  
- le CBD est en vente libre en France car en théorie les produits ne contiennent pas de THC. Néanmoins attention : (1) présence possible de THC dans les « fleurs » de CBD commercialisées, (2) utilisé en vapotage, transformation du CBD en produits de pyrolyse dont le THC.

#### Cannabinoïdes utilisés

##### en thérapeutiques (ayant une AMM)

Le CBD et le THC entrent dans la composition de médicaments par voie orale:  
- le CBD (extrait purifié) : EPIDYOLEX® indiqué dans 2 formes d'épilepsie pharmacorésistantes  
- le THC de synthèse (dronabinol) : MARINOL® et son générique indiqués dans les douleurs neuropathiques réfractaires.

#### Cannabis médical :

Le cannabis médical est extrait des inflorescences femelles de Cannabis sativa qui contiennent des cannabinoïdes dont le delta-9-tétrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) et le Cannabidiol (CBD).

#### Présentations disponibles

Le cannabis médical est commercialisé avec 3 types de ratios THC/CBD différents (THC dominant, ratio équilibré en THC et CBD, CBD dominant) et sous des formes galéniques différentes : solution orale (huile) et fleurs séchées de cannabis à vaporiser à l'aide d'un dispositif adapté (par inhalation sans combustion).

#### Les indications retenues sont :

- certaines formes d'épilepsies pharmaco-résistantes
- les situations palliatives
- des douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies médicamenteuses ou non accessibles
- la spasticité douloureuse de la sclérose en plaque ou autres pathologies du système nerveux central
- certains symptômes rebelles en oncologie, liés au cancer ou au traitement anticancéreux

#### Mécanisme d'action

Le THC et le CBD ont une action pharmacologique différente pour les récepteurs CB1 et CB2.

Le récepteur CB1 est présent de façon ubiquitaire dans le système nerveux central induisant la modulation de différents systèmes de neurotransmission (gabaergiques, glutamatergiques, dopaminergiques, sérotoninergiques...). Il est aussi retrouvé au niveau périphérique notamment dans les poumons, le foie, le cœur, les reins, le tissu adipeux, les os et les yeux. Sa double action explique qu'il soit impliqué dans la douleur, l'épilepsie ou dans certains effets neurologiques et psychoactifs (sédation, somnolence...).

Le récepteur CB2 est présent aussi dans le SNC, le système cardiovasculaire, les cellules du système immunitaire, la rate, le système digestif et les amygdales.

Le THC est un agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2.

Le CBD a une très faible affinité pour les récepteurs CB1 et CB2 et a une action pleiotropique notamment sur les récepteurs sérotoninergiques, gabaergiques, dopaminergiques, glutamatergiques.

#### Données pharmacocinétiques

La biodisponibilité du THC et du CBD par voie orale est de l'ordre de 10 à 20% et est augmentée par la prise alimentaire et les formes galéniques lipidiques.

Le métabolisme du CBD et du THC est principalement hépatique avec l'implication de nombreuses isoenzymes des cytochromes p450 (principalement 2B6, 2C9, 2C19 et 3A4), impliquant de nombreuses interactions médicamenteuses avec les **inducteurs**, les **inhibiteurs mais également les substrats du cytochrome P450**, puisque le CBD est un inhibiteur enzymatique des CYP2C9, 2C8 et 2C19. Pour les anticancéreux, le Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique et l'ANSM ont émis des recommandations sur le **risque d'interaction des CYP450 avec l'hormonothérapie et l'immunothérapie**.

Compte-tenu des propriétés pharmacologiques du CBD et du THC, les effets indésirables, mises en garde, précautions d'emploi, contre-indications et interactions suivants sont attendus avec le cannabis thérapeutique (données non exhaustives) :

Effets indésirables	Mises en garde Précautions d'emploi	Contre-indications	Interactions médicamenteuses
Troubles neuro-psychiatriques : vertiges, troubles de l'attention, somnolence, anxiété, agressivité, dépression, trouble bipolaire, hallucinations...		Conduite automobile ou de machine Antécédents personnels de troubles psychotiques	Alcool, médicaments sédatifs : additivité des EI
Abus, dépendance, syndrome de sevrage effets connus pour le delta-9-THC, pour le CBD les études peu nombreuses incitent à la prudence	Tendance à l'abus et au mésusage de médicaments ou de drogues ou alcool Ne pas interrompre brutalement un traitement et rapporter les médicaments non utilisés en pharmacie.		
Troubles cérébro/cardiovasculaires : bouffées vasomotrices, tachycardie, troubles tensionnels, AVC/AIT, Syndrome de Vasoconstriction Cérébrale Réversible	Antécédent de risque cardiovasculaire modéré, instabilité hémodynamique	Troubles cardio ou cérébro-vasculaires sévères	Médicaments vasoactifs (décongestionnants nasaux, triptans, hypotenseurs...)
Troubles hépatobiliaires : élévation enzymes hépatiques	Transaminases $\leq$ 3N	Insuffisance hépatique	Médicaments hépatotoxiques (valproate de sodium...)
Syndrome d'hyperémèse cannabinique			
Troubles au site d'administration en cas de vaporisation : irritation des muqueuses, ulcération, gêne, sécheresse et douleur buccales			
Réactions d'hypersensibilité			
Autres	Pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace est demandée	Grossesse/allaitement Insuffisance rénale aiguë	

→ Fin 2021, le 1000ème patient a été inclus. Les effets indésirables sous cannabis thérapeutique doivent être signalés via le registre ReCann\* aux CRPV et les troubles de l'usage (abus, dépendance, sevrage...) aux CEIP-A.

Références :  
ANSM, dossier thématique  
cannabis médical, <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/conditions-de-securisation-de-lexperimentation-du-cannabis-medical>  
ANSM Formation en ligne à la prescription et à la dispensation de médicaments à base de cannabis à usage médical, Mars 2021 (accès réservé aux professionnels de santé volontaires)  
Association Française des centres d'addictovigilance, et al. : <https://www.drogues.gouv.fr/sites/>

[drogues.gouv.fr/files/atoms/files/pharmacologie\\_cbd\\_vf\\_-\\_dec\\_2021\\_0.pdf](https://www.drogues.gouv.fr/files/atoms/files/pharmacologie_cbd_vf_-_dec_2021_0.pdf)  
Authier N. Le petit livre du cannabis médical. Octobre 2021. ISBN : 978-2-412-06839-7  
Freeman TP, et al. Addiction. mai 2021;116(5):1000-10.  
Huestis MA. Chem Biodivers. 2007;4(8):1770-1804.  
Jouanjus E, et al. JAHA. 24 mars 2014;3(2):e000638.  
LaForgue EJ, et al. J Stud Alcohol Drugs. nov 2020;81(6):824-5.  
Meissner H, et al. : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556048/>

Millar SA, et al. Front Pharmacol. 2018 Nov 26;9:1365.  
Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT). Cannabis [Internet]. OFDT. 2022 : <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/#:~:text=La%20teneur%20moyenne%20en%20THC,%20C0%20%25%20en%202020>  
Schreck B, et al. Drug and Alcohol Dependence. janv 2018;182:27-32.  
Wolff V, Jouanjus E. Epilepsy & Behavior. mai 2017;70:355-63.

\* ReCann : Registre National électronique de suivi individualisé mis à disposition de tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du patient inclus dans l'expérimentation (consultations, dispensations, suivis des effets indésirables).

# DRESS syndrome suite à la prise de XENETIX® (iobitridol). Penser aux produits de contraste iodés en cas d'hypersensibilité retardée

## Cas Clinique

Patiente de 57 ans aux antécédents d'hypertension artérielle (traitée par LERCAN® (lercanidipine) 10mg/j) et d'accident vasculaire cérébral survenu en 2015.

**J 0** Début MALOCIDE® (pyriméthamine) et ADIAZINE® (sulfadiazine) pour une toxoplasmose cérébrale sur VIH stade SIDA

**J 5** Début BIKTARVY® (bictégravir, emtricitabine, ténofovir alafénamide) pour le VIH

**J 16** Sensation de prurit au niveau du tronc et de la racine des membres

**J 18** Eruption cutanée érythémateuse au niveau des membres supérieurs, qui s'est ensuite progressivement généralisée

Arrêt de l'ADIAZINE® et relais par DALACINE® (clindamycine)

**J 27** Eruption cutanée micropapuleuse touchant principalement le tronc et le visage puis apparition de signes de gravité avec adénopathies cervicales et inguinales gauches, hyperéosinophilie et bilan hépatique perturbé. Arguments en faveur d'un DRESS.  
Arrêt du BIKTARVY®

Reprise de l'historique médicamenteux : administration de XENETIX®(iobitridol) 17 jours, 7 jours et 3 jours avant la survenue de l'éruption et quelques heures avant l'aggravation dans le cadre de la réalisation de TDM injectées

Confirmation de l'allergie au XENETIX® avec contre-indication définitive à ce PCI. Tests allergologiques :  
XENETIX®(iobitridol) : positif++  
VISIPAQUE®(iodixanol), IOMERON®(iomeprol), IOPAMIRON® (iopamidol) : négatifs  
BIKTARVY®, ADIAZINE® et MALOCIDE® : négatifs.

## Discussion

En 2019, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du XENETIX® ne contenait pas la mention de DRESS syndrome.

Le cas clinique présenté a été remonté via la procédure des «cas marquants» en tant que signal potentiel auprès de l'ANSM qui l'a remonté à l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Suite à la réception de ce cas, le RCP a été mis à jour le 15/06/2021 avec ajout de l'effet indésirable «DRESS syndrome», en fréquence indéterminée.

Les PCI, très largement utilisés, sont connus pour engendrer des réactions immédiates mais moins pour entraîner des réactions retardées bien que celles-ci soient probablement plus nombreuses. Les prises ponctuelles de ces produits ne doivent pas occulter leur rôle dans l'apparition d'effets cutanés retardés graves.

Suite à la remontée d'Hypersensibilité Retardée (HSR) avec les PCI, une enquête de pharmacovigilance a été réalisée par le CRPV de Nantes concernant plus particulièrement les effets cutanés sévères. L'enquête a porté sur les notifications enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) entre le 1<sup>er</sup> juin 2010 et le 31 décembre 2020.

Cent cinquante-quatre cas d'atteintes cutanées sévères ont été analysées : 79 cas de pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG), 66 cas de DRESS, 6 cas de syndromes de Steven-Johnson (SJS) et 3 cas de Lyell. Des tests cutanés ont été réalisés dans 47% des cas de DRESS dont 64,5% étaient positifs pour le PCI et dans 33% des cas de PEAG dont 81% étaient positifs pour le PCI. Les tests sont positifs en lecture retardée principalement.

Une soixantaine de réintroductions positives ou de cas avec réintroduction positive concernant les HSR graves (8,5%) est rapportée, ceci par méconnaissance du rôle du PCI et/ou un bilan allergologique non réalisé. Par ailleurs, l'antécédent de réaction à un PCI n'était pas connu, ou le patient a réagi à un PCI qui n'était pas identifié, d'où l'importance de tracer le nom exact du PCI dans les comptes rendus de radiologie.

Dans cette enquête, le VISIPAQUE® apparaît être le PCI avec l'incidence la plus élevée d'HSR (69%) et de SCARs (Serious

Cutaneous Adverse Reactions) (7 cas pour 1 million de patients traités ([4,6-9,3])). La littérature corrobore cette constatation.

Une allergie croisée existe entre les PCI ; actuellement, l'épitope commun n'est pas connu.

L'association la plus fréquemment détectée est entre VISIPAQUE®(iodixanol), OMNIPAQUE®(iohexol), OPTIRAY®(ioversol), OPTIJECT®(ioversol) et IOMERON®(iomeprol). Cette association est particulièrement pertinente entre le VISIPAQUE® et l'OMNIPAQUE® dans les données de la BNPV et aussi dans la littérature. D'autres PCI comme HEXABRIX® (acide ioxaglique), IOPAMIRON® (iopamidol), XENETIX®(iobitridol) et ULTRAVIST®(iopromide) auraient une réactivité croisée limitée. Il ressort de l'enquête de PV des réactions croisées avec tous les PCI. Dans l'article de Soria et al, les patients étaient sensibilisés à 77% à plusieurs PCI. Ces chiffres sont similaires à ceux retrouvés dans l'enquête avec 80% de réactions croisées pour les DRESS et 76% pour les PEAG (1).

L'hypothèse de survenue des HSR discutée dans diverses publications est un mécanisme allergique médié par les lymphocytes T (2-7).

## → En pratique :

**Il ressort de cette enquête que la réalisation d'un large bilan allergologique est essentielle pour impliquer les PCI comme médicaments responsables d'HSR. La positivité des tests, principalement en lecture retardée, va dans le sens du rôle immunogène des PCI et permet de contre-indiquer la molécule testée positive mais aussi de proposer des alternatives car les tests possèdent une bonne valeur prédictive. Des réintroductions positives ont été constatées par méconnaissance du rôle des PCI dans la survenue des HSR. Il est donc important de sensibiliser les professionnels de santé et les patients sur ce risque d'HSR.**

## Références :

- Soria A, Amsler E, Bernier C, Milpied B, Tétart F, Morice C, Dezoteux F, Ferrier-Le Bouedec MC, Barbaud A, Staumont-Sallé D, Assier H; FISARD group. DRESS and AGEP Reactions to Iodinated Contrast Media: A French Case Series. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Aug;9(8):3041-3050. doi: 10.1016/j.jaip.2021.02.060. Epub 2021 Mar 20
- Christiansen C, Pichler WJ, Skotland T. Delayed allergy-like reactions to x-ray contrast media: mechanistic considerations. Eur Radiol 2000;10:1965-75.
- Watanabe H, Sueki H, Nakada T, et al. Multiple fixed drug eruption caused by iomeprol (Iomeront!), a non-ionic contrast medium. Dermatology 1999; 198: 291-4
- Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisset M, et al. Réactions anaphylactoïdes et cutanées tardives aux produits de contraste iodés : état actuel de la question-évolution des idées. Rev Méd Interne 2001; 22: 969-77
- Brockow K, Becker EW, Worret WJ, et al. Late skin test reactions to radiocontrast medium. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 1107-8
- Brockow K, Kiehn M, Kleinheinz A, et al. Positive skin tests in late reactions to radiographic contrast media. Allergol Immunol 1999; 31: 49-51
- Christiansen C. Late-onset allergy-like reactions to X-ray contrast media. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2002; 2: 333-9

## Desloratadine et risque convulsif

Kjaer Ersboll et al. *Desloratadine exposure and incidence of seizure: a Nordic post-authorization safety study using a new-user cohort study design, 2001-2015. Drug Safety. 2021 Nov;44(11):1231-1242.*

La desloratadine est un anti-histaminique (anti-H1) indiqué chez l'adulte et les enfants à partir de 1 an pour traiter la rhinite allergique et l'urticaire. Il s'agit d'un anti-H1 de nouvelle génération, non sédatif, d'action prolongée et exerçant un effet antagoniste sélectif sur les récepteurs H1 périphériques. En France, la dispensation de desloratadine est soumise à prescription médicale. Le profil de sécurité de ce traitement largement utilisé est bien établi et les convulsions font partie des effets indésirables du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) depuis 2006. Ce risque n'avait pas été identifié lors des études pré-cliniques et cliniques mais il a été mis en évidence grâce aux signalements reçus après la commercialisation. En 2013, l'Agence Européenne du médicament a demandé au laboratoire pharmaceutique de mettre en place une étude observationnelle afin de mieux caractériser le risque de convulsions. Cette étude a été réalisée à partir des données collectées sur les bases de données de pays nordiques (Danemark, Finlande, Norvège et Suède). L'objectif de l'étude était de créer une cohorte de patients ayant une première prescription de desloratadine entre 2001 et 2015 puis d'observer la survenue d'un premier épisode de convulsions. L'exposition à la desloratadine a été identifiée grâce aux dispensations en pharmacie et l'apparition de convulsions grâce aux données hospitalières. Les patients ayant des antécédents de convulsions, d'épilep-

sie, de tumeur cérébrale, de traumatisme crânien ou de prescription d'antiépileptiques ont été exclus de l'étude. Un total de 1.807.347 patients ayant consommé de la desloratadine pour la 1<sup>ère</sup> fois ont été inclus. La moyenne d'âge était de 29.5 ans, 49.3% des patients étaient des hommes et 20.3% appartenaient à la fourchette d'âge de 0 à 5 ans. Parmi les patients inclus, 3.372 ont développé des convulsions. Sur l'ensemble de la cohorte (non-exposés/exposés), l'incidence des convulsions était de 21.7 et 31.6 pour 100.000 patient-années. Cette différence d'incidence calculée à partir des Adjusted Incidence Rate Ratio (aIRR) correspond à un sur-risque de 46% durant la période d'exposition (aIRR = 1.46, 95% CI, 1.34-1.59). Chez les enfants de 0 à 5 ans, les taux d'incidence étaient de 146.5 et 270.8 pour 100.000 patients-années (non exposés/exposés). L'aIRR montre un sur-risque de convulsions de 85% durant la période d'exposition (aIRR = 1.85, 95% CI 1.65-2.08). Chez les 6-19 ans, les taux d'incidence étaient de 25.6 et 36.3 pour 100.000 patients-années (non exposés/exposés). L'aIRR montre un sur-risque de 42% durant la période d'exposition (aIRR = 1.42, 95% CI 1.17-1.71). Chez les patients de plus de 20 ans, il n'y a pas de sur-risque identifié durant la période d'exposition. Cette étude met en évidence un sur-risque de convulsions chez les patients 19 ans et moins exposés à la desloratadine comparativement aux non-exposés.

### → Message clé

**Ces résultats ont permis l'ajout de mises en garde particulières chez l'enfant dans le RCP de l'AERIUS®. Ce risque est à garder en tête lors de la prescription/dispensation de ce traitement. De plus, la loratadine est une molécule de la même famille que l'AERIUS® dont certaines formes sont disponibles sans prescription. La desloratadine est le métabolite principal de la loratadine et est en grande partie responsable de son effet clinique. Par conséquent, ce sur-risque peut également survenir chez les patients traités par la loratadine. Le risque de convulsions est déjà mentionné dans les RCPs d'autres anti-H1 de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> génération.**

## Surveillance des vaccins anti-COVID 19

Depuis le début de la vaccination en décembre 2020, les vaccins anti-COVID 19 font l'objet d'une surveillance continue en temps réel avec une forte mobilisation de l'ensemble du réseau des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et de l'ANSM. Des rapports d'expertise sont régulièrement publiés sur le site de l'ANSM intégrant notamment les chiffres clés, les signaux potentiels et avérés. Ces données sont disponibles à l'adresse suivante : [https://](https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-suivi-hebdomadaire-des-cas-deffets-indesirables-des-vaccins)

[ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-suivi-hebdomadaire-des-cas-deffets-indesirables-des-vaccins](https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-suivi-hebdomadaire-des-cas-deffets-indesirables-des-vaccins)

À ce jour, la France dispose de 5 vaccins contre la COVID-19 :

- Deux vaccins à ARN messager (ARNm) : COMIRNATY® (Pfizer & BioNTech) et SPIKEVAX® (Moderna)
- Deux vaccins à adénovirus : VAXZEVRIA®

(AstraZeneca) et le vaccin JCOVDEN® (Janssen)

- Un vaccin à protéine recombinante : NUVAXOVID® (Novavax)

La surveillance continue de ces 5 vaccins par les CRPV et l'ANSM a permis de mettre en évidence des signaux de pharmacovigilance confirmés et potentiels. L'ensemble des signaux identifiés, jusqu'au 21/07/2022, sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Vaccins à ARNm		Vaccins à adénovirus		Vaccin à protéine recombinante	
COMIRNATY®	SPIKEVAX®	VAXZEVRIA®	JCOVDEN®	NUVAXOVID®	
<b>SIGNAUX CONFIRMES</b>					
HTA Myocardite/péricardite		Thrombocytopénie thrombotique immunitaire induite par le vaccin (TTIV) ; thrombopénies immunitaires ; syndrome de fuite capillaire ; syndrome de Guillain-Barré (SGB) ; Myélite transverse		Paresthésie/hypoesthésie, anaphylaxie	
	Réactions cutanées retardées Erythème polymorphe	Syndromes pseudo-grippaux Paralysie faciale	Thromboembolie veineuse		
<b>SIGNAUX POTENTIELS ou EVENEMENTS SOUS SURVEILLANCE</b>					
Syndrome de Parsonage Turner					
Trouble du rythme cardiaque ; surdité					
Zona			Zona		
<b>Myocardite/péricardite</b>					
Echecs vaccinaux		Echecs vaccinaux			
Polyarthrite rhumatoïde ; néphropathie glomérulaire ; troubles menstruels ; hépatite auto-immune ; hémophilie acquise ; thrombose veineuse cérébrale				Douleurs thoraciques	
		Hypertension artérielle ; infarctus du myocarde			
Pancréatite aiguë		Pancréatite aiguë			
Aplasia médullaire idiopathique		Aplasia médullaire			
<b>Saignements cutanéomuqueux ; vascularite</b>					
Pseudo-polyarthrite rhizomélisque		Pseudo-polyarthrite rhizomélisque			
Thrombopénie/ thrombopénie immunologique/hématomes spontanés ; déséquilibre de diabète dans contexte de réactogénicité ; syndrome d'activation macrophagique ; réactivation EBV ; méningoencéphalite zostérienne ; syndrome inflammatoire multisystémique ; rejet de greffe de cornée ; syndrome de Guillain-Barré	Réactogénicité plus sévère après 2 <sup>ème</sup> dose ; déséquilibre/récidive de pathologie chronique ; ictus amnésique ; troubles auditifs ; acouphènes ; pertes de connaissance +/- chutes ; vascularite systémique à ANCA ; troubles musculo-squelettiques ; thyroïdites ; anémie hémolytique auto-immune ; uvéite	Dyspnées et asthme associés à des syndromes pseudo-grippaux ; pathologie démyélinisante centrale ; érythème noueux ; colite ischémique ; vascularites cutanées ; artérites à cellules géantes ; sarcoidose ; maladie de Still ; évènement thromboembolique veineux et artériels ; réactivations virales ; vascularite nécrosante systémique ; saignements menstruels	Purpura rhumatoïde		

**Suivi spécifique des vaccins (données jusqu'au 21/07/2022) :**

Aucun signal spécifique n'a été confirmé chez les enfants (5-11 ans et 12-18 ans). Les syndromes inflammatoires multisystémiques pédiatriques sont néanmoins sous surveillance dans la population des 12-18 ans. Aucun signal n'a été identifié chez les femmes enceintes et allaitantes. Certains effets font l'objet d'une surveillance plus rapprochée : contractions utérines, événements thrombo-emboliques, mort *in utero*, HELLP syndrome, métrorragies, mastites. Il n'a pas été mis de signal en évidence non plus pour les schémas vaccinaux hétérologues (= schéma vaccinal avec au moins 2 vaccins différents). Concernant les doses de rappel, le profil d'effets indésirables est similaire à celui des EI rapportés lors de la primovaccination.

## Actualités ANSM

→ **Trimébutine injectable (DEBRIDAT® et Trimébutine Médisol) : risque de toxicité cardiaque en cas de mésusage (indication et posologie).**

La trimébutine injectable est réservée au traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux, lorsque l'utilisation de la voie orale n'est pas possible. La posologie recommandée est de 50 mg en phase aiguë.

Un cas grave d'arrêt cardiorespiratoire a été rapporté chez un patient de 66 ans ayant reçu plusieurs injections intraveineuses directes sur cathéter central de fortes doses de trimébutine (300 mg/j), pour traiter un iléus suite à une chirurgie digestive. Cette utilisation ne fait plus partie des indications de l'AMM depuis 2017, et semble préoccupante au regard de la toxicité cardiaque de ce médicament.

Une enquête réalisée en octobre 2021 par le réseau des CRPV, avait retrouvé un mésusage important de la trimébutine injectable (non-respect de l'indication dans 48 % des établissements, non-respect de la posologie, avec des posologies > 200 mg dans 35% des établissements et > 400 mg dans 12% des établissements).

→ **Spécialités à base de donépézil (ARICEPT® et génériques) : risque d'allongement de l'intervalle QTc et de torsades de pointes.**

Le donépézil est un inhibiteur sélectif et réversible de l'acétylcholinestérase, indiqué dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont connus pour leur effet vagotonique notamment cardiaque (ex : bradycardie), et ce de façon d'autant plus importante que le patient

présente des troubles de la conduction cardiaque.

En raison de la survenue de cas d'allongement du QTc et de torsades de pointes, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités à base de donépézil a été mis à jour ajoutant un avertissement sur l'allongement du QT, des précautions d'emploi chez les patients à risque ou traités par des médicaments susceptibles d'allonger le QT, et l'ajout de la tachycardie ventriculaire polymorphe, incluant torsades de pointes et allongement de l'intervalle QTc à l'électrocardiogramme dans les effets indésirables.

→ **Anagrélide (XAGRID® et génériques) : risque de thrombose incluant un infarctus cérébral en cas d'arrêt brutal du traitement.**

L'anagrélide est indiqué dans la thrombocytonémie essentielle. Son arrêt brutal doit être évité en raison du risque d'augmentation soudaine du nombre de plaquettes et de complications thrombotiques potentiellement fatales, telles que l'infarctus cérébral. En cas d'interruption ou d'arrêt du traitement, la numération plaquettaire doit être contrôlée fréquemment, l'augmentation des plaquettes débute généralement dans les 4 jours suivant l'arrêt et revient aux valeurs de base en 1 à 2 semaines.

→ **Infliximab (REMICADE®, REMSIMA®, INFLECTRA®, FLIXABI®, ZESSLY®) et baisse des défenses immunitaires chez les nourrissons exposés *in utero* ou pendant l'allaitement au traitement : différer l'utilisation de vaccins vivants (ROR, BCG).**

L'infliximab est un anticorps monoclonal anti-TNF alpha indiqué chez l'adulte dans

le traitement de maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, psoriasis). Il traverse la barrière placentaire et peut être détecté chez des enfants jusqu'à 12 mois après la naissance. L'infliximab a également été détecté à de faibles concentrations dans le lait. Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés aux enfants pendant 12 mois après la naissance en cas d'exposition à l'infliximab *in utero*. L'administration d'un vaccin vivant à un nourrisson allaité lorsque la mère est traitée par l'infliximab n'est pas recommandée, sauf si les taux sériques d'infliximab chez le nourrisson sont indétectables.

→ **Cyproheptadine (PERIACTINE®) et mésusage à des fins orexigènes.**

La cyproheptadine est un antihistaminique possédant des propriétés anti-sérotoninergiques. La sérotonine étant anorexigène, une utilisation non conforme et potentiellement dangereuse de la cyproheptadine comme orexigène pour induire une prise de poids a été rapportée et mise en avant sur les réseaux sociaux. Cette utilisation peut favoriser l'apparition d'effets indésirables tels qu'une somnolence, une baisse de la vigilance, une rétention d'urine, une constipation, des palpitations cardiaques ou une mydriase.

→ **LUMIRELAX® 10% crème (méthocarbamol) : soulagement local des contractures musculaires douloureuses. Evolution des conditions d'emploi et de délivrance** en raison de signalements d'effets indésirables, tels que des convulsions et des réactions allergiques: prescription médicale nécessaire. Utilisation réservée aux plus de 15 ans, et limitée à une durée maximale de 8 jours.



## CRPV de Nantes

### Comité de rédaction :

**Dr Gwenaëlle VEYRAC**, Praticien hospitalier, responsable du CRPV

**Dr Anne-Lise RUELLAN**, Praticien attaché

**Dr Caroline JOYAU**, Praticien attaché

**Dr Fanny PERROUIN**, Praticien hospitalier contractuel

**Dr Marianne PETITGAS**, Praticien hospitalier contractuel

**Pierre CHAPRON**, Interne en pharmacie

## CRPV de Angers

### Comité de rédaction :

**Pr Marie BRIET**, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, chef de service du laboratoire de pharmacologie-toxicologie pharmacovigilance, responsable du CRPV

**Dr Laurence LAGARCE**, Praticien hospitalier

**Dr Delphine BOURNEAU-MARTIN**, Praticien hospitalier

**Dr Guillaume DRABLIER**, Praticien hospitalier

**Dr Marina BABIN**, Assistante spécialiste

**Mme Ophélie BRACHET**, Interne en médecine générale

**Mme Sophie MOREAUX**, Interne en allergologie

**Mme Laura ZARIKIAN**, Interne en pharmacie

## Comment déclarer un effet indésirable ou demander un avis spécialisé de pharmacovigilance ?

Par mail, par téléphone, par fax, par courrier ou en quelques clics via le portail de signalement des effets indésirables



**Vous exercez dans le 44 ou 85**

**CRPV NANTES**

**9 quai Moncoussu, 44093 Nantes Cedex 1**

**Téléphone : 02 40 08 40 96**

**Fax : 02 40 08 40 97**

**Email : [pharmacovigilance@chu-nantes.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-nantes.fr)**

**Portail de signalement des événements indésirables :**

**<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>**



**Vous exercez dans le 49, 53 ou 72**

**CRPV ANGERS**

**4 rue Larrey, 49333 Angers cedex 09**

**Téléphone : 02 41 35 45 54**

**Fax : 02 41 35 55 02**

**Email : [pharmacovigilance@chu-angers.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-angers.fr)**

**Portail de signalement des événements indésirables :**

**<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>**