

Centre Régional de
Pharmacovigilance Nord – Pas-de-
Calais et

Centre d'Addictovigilance des
Hauts-de-France

C.H.U. Lille

Place de Verdun

59037 Lille Cedex

Ligne directe : 03 20 96 18 18

Ligne CHU : 03 20 44 54 49

Fax : 03 20 44 56 87

E-mail : pharmacovigilance@chru-lille.fr

E-mail : pharmacodependance@chru-lille.fr

Site : <http://pharmacovigilance-npdc.fr>



@crpv_lille

SOMMAIRE

Editorial :

Point sur Paxlovid® et interactions 1

A suivre...

Effet rebond avec la doxylamine 2

Paracétamol : confusions et erreurs
médicamenteuses 4

Vos observations

Enfortumab vedotin et atteintes
cutanées spécifiques 2

Littérature

Les acouphènes : effet indésirable
des vaccins contre la Covid-19 ? 4

Ont participé à la réalisation

*de ce numéro : R. Barus, J. Béné, S.
Bergeron, R. Bordet, A-S. Caous, L.
Carton, S. Deheul, J. Dekemp, L.
Gaboriau, S. Gautier, A-L. Lefebvre, C.
Potey, J. Pamart, G. Wabont*



Brèves de PHARMACO-ADDICTOVIGILANCE Numéro 72 : novembre 2021 - février 2022

EDITORIAL : PAXLOVID® et interactions médicamenteuses

A l'heure actuelle, un médicament antiviral oral contre la Covid-19 dispose d'une autorisation d'accès précoce en France : il s'agit du Paxlovid® (nirmatrelvir + ritonavir). L'administration par voie orale doit être initiée dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes. Il peut être prescrit par tout médecin et est disponible en pharmacie de ville et dans les pharmacies à usage intérieur. Les données disponibles pour évaluer l'efficacité de ce traitement ont démontré une réduction du risque de progression vers une forme grave de Covid-19 (hospitalisation ou décès) d'environ 85,2 % (étude EPIC-HR) (1).

Le nirmatrelvir est un antiviral inhibiteur peptidomimétique de la protéase principale du SARS-CoV-2 3C-like, alors que le ritonavir, antiviral également, est utilisé comme booster, par son effet inhibiteur de Pgp et du cytochrome P450. Ces caractéristiques du ritonavir sont la source de très nombreuses interactions pharmacocinétiques avec retentissement clinique, ce qui rend complexe l'utilisation du Paxlovid®.

Aussi, le réseau des CRPV à travers la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique a édité des recommandations concernant les interactions principales avec cette spécialité, que nous vous invitons à consulter : <https://sfpt-fr.org/recospaxlovid> ; y sont notamment présentés par classe thérapeutique les substrats de cette interaction, la nature et l'amplitude de l'effet, ainsi que des propositions d'alternatives thérapeutiques.

Le respect des contre-indications mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit et du Thésaurus des Interactions Médicamenteuses de l'ANSM est essentiel. Pour autant, à l'exception de quelques situations particulières où la co-prescription est impossible, il est le plus souvent possible soit :

- de maintenir le traitement habituel du patient ;
- de l'interrompre pendant la durée du traitement antiviral (5 jours) ;
- ou d'adapter les posologies des médicaments co-prescrits avec le traitement antiviral.

Dans tous les cas, les cliniciens et les pharmaciens peuvent prendre contact avec leur CRPV pour obtenir un avis. N'hésitez pas !

(1) Hammond J., et al. N Engl J Med. 2022 Feb 16.

Si vous **observez un effet indésirable** grave et/ou inattendu ou si vous désirez un **renseignement sur un médicament**,
n'hésitez pas à nous contacter :

☎ : 03-20-96-18-18

📠 : 03-20-44-56-87

✉ : pharmacovigilance@chru-lille.fr



@crpv_lille

A SUIVRE ... : Effet rebond avec la doxylamine

Un maïeuticien nous a récemment interrogés, surpris de voir plusieurs de ses patientes enceintes, traitées par CARIBAN® (association doxylamine-pyridoxine) en raison de nausées et vomissements au cours du 1^{er} trimestre de leur grossesse, présenter un effet rebond à l'arrêt du traitement, calmé par la poursuite du traitement, parfois jusqu'à l'accouchement.

La doxylamine est un antihistaminique de 1^{ère} génération de la famille des éthanolamines qui a des propriétés sédatives et anticholinergiques. Elle agit sur les centres du vomissement par l'intermédiaire des récepteurs à l'histamine et à l'acétylcholine.

En France, l'association doxylamine-pyridoxine a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché dans le traitement des nausées et vomissements de la grossesse en octobre 2020 alors qu'elle était déjà le traitement de choix dans cette indication dans de nombreux pays comme le Canada (depuis 1979) et aux Etats Unis depuis 2013.

Bien que la monographie française ne rapporte pas de phénomène de rebond lors de l'arrêt de ce traitement, **la monographie canadienne ainsi que l'ouvrage anglosaxon de référence des effets indésirables médicamenteux (Martindale 39th edition) précisent que la diminution de posologie doit se faire progressivement par palier afin d'éviter un phénomène de rebond.**

Nous avons relayé cette information à l'ANSM et comptons sur vous : médecins, pharmaciens, sage femmes, infirmiers pour prendre cet effet en considération et en informer vos patientes.

Observation : Enfortumab vedotin : attention à la toxicité cutanée

L'enfortumab vedotin est un anticorps monoclonal humanisé anti nectine-4 conjugué à une chimiothérapie ciblant les microtubules, la MMAE (monométhyl-auristatine E). Ce médicament est disponible depuis fin juillet 2021 en accès compassionnel pour la prise en charge des patients atteints d'un cancer urothélial localement avancé ou métastatique ayant déjà reçu un inhibiteur du PD-1 ou du PD-L1 et une chimiothérapie à base de sels de platine au stade néoadjuvant/adjuvant. Il est administré par voie IV à la posologie de 1,25mg/kg J1, J8, et J15 toutes les 4 semaines.

Le 24 décembre 2021, l'ANSM a pris la décision de suspendre, le temps des investigations nécessaires, les autorisations d'initiation de nouveaux traitements par enfortumab vedotin en accès compassionnel suite à la survenue de six cas graves de toxicité cutanée, dont trois d'évolution fatale. Pour ces cas, les signes cutanés étaient précurseurs d'une toxicité systémique à l'origine des décès rapportés (1).

Ces 6 cas concernent 1 femme et 5 hommes âgés de 63 à 78 ans et traités en 3^{ème} ou 4^{ème} ligne par enfortumab vedotin. Les manifestations cutanées sont survenues au cours de la première ou de la deuxième cure dans un délai de 1 à 7 jours suivant la perfusion. Pour 2 cas, il s'agissait de réaction cutanée associant prurit des deux membres inférieurs généralisé et éosinophilie ; d'érythème douloureux non-prurigineux au niveau des chevilles (entraînant des difficultés à la marche), de la face interne de la cuisse gauche et des poignets. Les deux ont évolué favorablement. Pour les 4 autres cas, il s'agissait d'un exanthème prurigineux avec renforcement au niveau des plis inguinaux et axillaires, puis atteinte bulleuse et décollement cutané (aspect de linge mouillé). Il y avait une atteinte muqueuse dans 2 de ces cas. Dans 3 cas, l'atteinte cutanée est survenue dans un contexte fébrile. L'aspect était très évocateur d'une toxicité cutanée sévère, un cas évoquant plus précisément un possible SDRIFE (Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema) et l'autre une toxidermie de type Stevens-Johnson (SSJ). Pour 3 de ces cas, le décès du patient survenait dans les 10 jours après l'administration d'enfortumab vedotin dans un contexte de défaillance multiviscérale (rénale +/- hépatique +/- pulmonaire), le 4^{ème} patient nécessitant une prise en charge en réanimation pour le même tableau.

Observation suite....

Les réactions cutanées sont bien décrites avec ce médicament. Sa monographie rapporte en effet la survenue de réactions cutanées chez 55 % des 680 patients traités par enfortumab vedotin dans les essais cliniques avec notamment un prurit (33 % des patients) et une éruption maculopapuleuse chez 23 %. Des réactions cutanées de grade 3 et 4 ont été observées chez 13 % des patients comprenant des éruptions érythémateuses, maculopapuleuses, des SDRIFE, des dermatites bulleuses, exfoliatives ou encore des syndromes main-pied. La monographie fait également mention de possibles cas de SSJ et de nécrolyse épidermique toxique (NET) survenant principalement au cours du premier cycle de traitement et parfois plus tardivement. Une étude de pharmacovigilance publiée en janvier 2022 s'est intéressée à la toxicité cutanée associée à l'enfortumab vedotin. Un total de 212 cas d'atteinte cutanée issus de la base de données de pharmacovigilance américaine a été analysé, la plupart concernant des hommes (76,42 %) avec un âge médian de 74,5 ans. Cette étude a retrouvé, en vie réelle, une association significative entre l'utilisation d'enfortumab vedotin et la toxicité cutanée et notamment avec le SSJ et la NET (2). Dans la littérature, plusieurs cas/séries de cas décrivent des atteintes cutanées diverses, en termes de présentation et de sévérité, liée à l'enfortumab vedotin (3 – 6). Une série de 8 cas, publiée en 2020, décrit des réactions cutanées survenant dans un délai moyen de 12 jours (entre 4 jours et 2 mois), à type de papules érythémateuses et de fines plaques principalement situées au niveau des zones de flexion et des zones acrales (coudes, mains, pieds, genoux) avec parfois des vésicules/bulles (n=4), une hyperpigmentation, une desquamation superficielle et un prurit présent dans tous les cas. La clinique était évocatrice de réactions cutanées toxiques liées à la chimiothérapie. Sur le plan histologique, des figures mitotiques atypiques étaient observées (en anneau, en étoile) dans l'épiderme (6). Une autre série de cas décrit, parmi les éléments histologiques retrouvés, une dysmaturation des kératinocytes et des lésions apoptotiques (4).

A l'origine de cette toxicité cutanée, un mécanisme est évoqué : la liaison de l'enfortumab à la nectine-4 exprimée au niveau cutané pourrait perturber l'adhésion entre kératinocytes et entraîner leur apoptose (2, 6, 7). En effet, la nectine-4 est une protéine transmembranaire impliquée dans les jonctions adhérentes entre cellules épithéliales. Son expression est augmentée dans certains cancers (notamment le cancer urothélial) mais elle est aussi retrouvée au niveau des kératinocytes ou encore des follicules pileux. Par ailleurs, la libération de la MMAE, conjuguée à l'enfortumab, au niveau cutané pourrait aussi jouer un rôle. En effet, les effets indésirables cutanés sont fréquemment retrouvés dans les études impliquant d'autres anticorps conjugués à la MMAE (2, 7).

La sévérité et la particularité de ces tableaux de toxicité cutanée, qui semblent se distinguer des SSJ et NET, nécessitent des investigations complémentaires. Les patients traités doivent être surveillés dès le premier cycle de traitement et tout au long du traitement afin de détecter la survenue de réactions cutanées. Toute apparition de signes cutanés doit s'accompagner d'une recherche attentive de signes systémiques (atteinte rénale, hépatique, hématologique et/ou présence de fièvre).

(1) [Information de sécurité - Accès compassionnel à Enfortumab Vedo - ANSM \(sante.fr\)](#)

(2) Yang, Hui, et al. *Frontiers in oncology* 2022; 11: 801199.

(3) Viscuse, Paul V., et al. *Frontiers in Oncology* 2021; 11 : 77.

(4) Dobry, Allison S., et al. *JAAD case reports* 2021; 14 : 7-9.

(5) Francis, Andrea, et al. *JAAD Case Reports* 2021; 7 : 57-59.

(6) Hirotsu, Kelsey E., et al. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2021; 85.6 : 1610-1611.

(7) Wu, Sam, et al. *Dermatology Online Journal* 2019; 25.

A SUIVRE ...Boîtes de paracétamol : attention aux risques de confusion et d'erreurs !

Un pharmacien de clinique a récemment alerté un CRPV sur le risque de confusion entre deux formes de paracétamol, le Dafalganhop® 1g (comprimé effervescent) et le Dafalgan® codéine 500mg/30mg, du laboratoire UPSA, devant la similitude de leurs conditionnements (Fig.1). Depuis, le laboratoire UPSA a mis en place un projet de modification de l'emballage du Dafalgan® codéine.



(Fig.1)



(Fig.2)

Nous avons déjà été alertés il y a plusieurs mois sur des conditionnements similaires de Dafalgan® gélules 500 mg et 1000 mg (Fig.2).

Ces similitudes sont à risque d'erreur lors du rangement des boîtes, de la préparation et de l'administration de ces médicaments et soulignent l'importance d'une lecture attentive des emballages à chaque étape de l'utilisation des médicaments, par le pharmacien, l'infirmier, mais également par le patient, dernier rempart à l'erreur.

Ces deux exemples sont également l'occasion de vous rappeler l'importance de nous remonter (si possible avec photos) ce type de situation à risque d'erreur (risque de confusion de dénomination, de conditionnement inadapté, de problème d'étiquetage ou de notice d'information (1) ...).

(1) <https://ansm.sante.fr/page/la-gestion-des-erreurs-medicamenteuses>

Littérature : Les acouphènes : effet indésirable des vaccins contre la Covid-19 ?

Les acouphènes sont définis par une perception sonore non liée à une vibration du monde extérieur, inaudible par l'entourage. Dans la population générale adulte, la prévalence est estimée entre 10 et 15 %. Il y a autant d'hommes que de femmes et l'âge médian de survenue est de 47 ans (1). Les facteurs de risque sont nombreux et variés (2) allant du trouble auditif préexistant, au stress, à l'asthme ou encore à la dyslipidémie, tout comme les étiologies (otite externe ou moyenne, maladie de Ménière, colite, névrite,...).

Au 1^{er} mars 2022, plus de 1300 cas d'acouphènes étaient recensés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance avec les vaccins à ARNm (COMIRNATY® et SPIKEVAX®). Le rapport de pharmacovigilance n°16 du vaccin SPIKEVAX® décrivait spécifiquement ces cas d'acouphènes, au nombre de 123 (dont 27 étaient considérés comme graves). Ces cas sont survenus majoritairement chez des femmes (65 %) et l'âge moyen était de 48,3 ans, ce qui est cohérent avec l'âge moyen de survenue des acouphènes en population générale. L'analyse de ces cas a permis d'identifier plusieurs contextes de survenue : (i) des acouphènes transitoires apparaissant rapidement après l'injection dans un contexte de réactogénicité ou de poussée hypertensive ; (ii) des acouphènes associés à d'autres troubles ORL (vertiges, pertes d'audition) ; (iii) des acouphènes persistants (entre 15 jours et 5 mois).

Les témoignages de patients ayant présenté des acouphènes suite à la vaccination contre la Covid-19 se multiplient sur les réseaux sociaux avec notamment plus de 400 témoignages sur le blog d'un patient créé le 31/12/2021. Pourtant, la littérature reste peu abondante sur le sujet. Ainsi, dans une revue de la littérature de 2022 (2), seules 2 publications (correspondant à 4 cas) étaient identifiées. Le vaccin COMIRNATY® était en cause dans 3 cas et le vaccin VAXZEVRIA® dans 1 cas. L'âge moyen était de 41,8 ans. Le mécanisme en cause dans la survenue de ces acouphènes reste débattu et plusieurs hypothèses sont discutées par les auteurs dans cette revue : une réactivité croisée entre les anticorps anti-SARS-COV2 et des antigènes otologiques, une prédisposition génétique, une pathologie autoimmune révélée par la vaccination ou encore une ototoxicité propre de l'un des composants du vaccin. D'autres vaccins (hépatite B, rage, varicelle et grippe H1N1) ont en effet déjà été associés à des acouphènes mais les données restent encore limitées à ce jour.

Il faut également garder à l'esprit que les acouphènes, comme de nombreux effets indésirables des vaccins contre la covid-19, font partie des manifestations ORL pouvant être en lien avec une infection au SARS-COV2.

Ainsi, le sujet laisse encore matière à réflexion mais est sous surveillance rapprochée au niveau national et une expertise ORL des cas d'acouphènes post-vaccins Covid-19 a été demandée. En août dernier, le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) de l'Agence Européenne des Médicaments retenait par ailleurs les acouphènes comme effet indésirable du vaccin de JANSSEN® contre la Covid-19.

(1) Nicolas-Puel C. Acouphènes 2020 : recherche, clinique, perspectives. Les monographies Amplifon. (68):142p.

(2) Ahmed, S. H. et al. Ann Med Surg (Lond). 2022;75:103293.