



VigipharmAmiens



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

CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

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

Rédacteur en chef
M. Andréjak

Ont également participé à ce numéro :

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'intérêt.

Les anciens numéros et une fiche de déclaration sont disponibles 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/vigipharmamiens/items>

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

2

- A. *De nouveaux cas graves de botulisme après injections illégales de toxine botulinique*..... 2
- B. *Risque d'hépatotoxicité avec le fézolinétant (Véoza®)* 2
- C. *Ne pas interchanger Ambisome® liposomal 50mg et Fungizone® 50mg injectables*..... 2
- D. *Nicorandil : rappel de l'ANSM sur le risque d'ulcérations graves*..... 2
- E. *Sécurité du vaccin anti-VRS administré pendant la grossesse* 3
- F. *Recommandations pour réduire le risque de cancer cutané avec l'hydrochlorothiazide* 3

II - RISQUE HÉMORRAGIQUE DES A.I.N.S. CHEZ LES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX

4

III - EFFETS INDÉSIRABLES HÉPATIQUES AUTO-IMMUNS ASSOCIÉS A UN TRAITEMENT PAR INHIBITEURS PD-1/PD-L1

5

IV - USAGE RÉGULIER DE MÉDICAMENTS OPIOÏDES ET RISQUE DU DÉVELOPPEMENT DE CANCERS

5

V - INHIBITEURS DE JANUS KINASES ET REMODELAGE OSSEUX

6

REFLETS DE LA LITTÉRATURE

8



Rappel : Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme, le pharmacien ou l'infirmier 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 : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

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

A. De nouveaux cas graves de botulisme après injections illégales de toxine botulinique

La toxine botulinique est utilisée de façon détournée et illégale en médecine esthétique pour l'amélioration temporaire de l'apparence des rides.

Cette neurotoxine a seulement des indications thérapeutiques reconnues dans le traitement d'un certain nombre de troubles musculaires ou neurologiques.

Après des cas graves correspondant à des symptômes sévères de botulisme dont des troubles respiratoires pouvant nécessiter une prise en charge en réanimation (certains ayant nécessité une trachéotomie). Ces cas s'inscrivaient dans le cadre d'injections réalisées par des personnes non habilitées utilisant des produits achetés sur internet lesquels peuvent correspondre à des contrefaçons.

L'ANSM rappelle que ces injections ne doivent être réalisées que par des professionnels de santé habilités dans un cadre sécurisé et avec des médicaments disposant d'une AMM.

ANSM. Injections illégales de toxine botulinique : ne mettez pas en danger votre santé. 23/10/2025.

B. Risque d'hépatotoxicité avec le fézolinétant (Véoza®)

Le fézolinétant est un antagoniste du récepteur de la neurokinine 3 (NK3R) qui participe au phénomène de thermorégulation au niveau de l'hypothalamus. Il est indiqué de façon récente dans le traitement des troubles vasomoteurs modérés à sévères de la ménopause (pour induire une réduction de la fréquence et de l'intensité des bouffées de chaleur et des sueurs nocturnes).

L'ANSM avait adressé début mai une lettre d'information sur son risque hépatotoxicité (voir VigipharmAmiens de mai-juin). A son tour, l'Agence australienne communique à ce sujet et informe les professionnels de santé de la nécessité d'un bilan hépatique avant traitement, tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois, et d'une information à ce

sujet des patients en reprenant les recommandations de la FDA qui correspondent à celles émises ensuite par l'ANSM.

Therapeutics Goods Administration Australian Product Information. New warning on hepatotoxicity risk for Véoza (fézolinétant). 16/10/25.

C. Ne pas interchanger Ambisome® liposomal 50mg et Fungizone® 50mg injectables

Ces deux spécialités permettant la perfusion d'amphotéricine B sont différentes (respectivement formulations liposomale et non lipidique). L'administration de Fungizone® injectable à la place d'Ambisome® liposomal peut être à l'origine d'erreurs médicamenteuses avec surdosage en amphotéricine B responsable d'effets indésirables cardiaques et rénaux pouvant être d'évolution fatale. Les doses recommandées et la durée des perfusions intraveineuses des deux formulations sont très différentes. Une lettre de l'ANSM aux professionnels de santé concernés est adressée à ce sujet par les laboratoires Giléad et Cheplapharm France.

ANSM. Ambisome liposomal 50mg et Fungizone 50mg injectable : attention, ces deux spécialités ne sont pas interchangeables. Lettre aux professionnels de santé. 06/10/25.

D. Nicorandil : rappel de l'ANSM sur le risque d'ulcérations graves

Des alertes ont déjà été diffusées par l'ANSM sur ce risque en 2012 puis 2015. Des cas sont toujours rapportés avec ce médicament (six génériques actuellement sur le marché après le retrait d'Ikorel®). Ce médicament est indiqué en dernière intention dans le traitement symptomatique de l'angor stable insuffisamment contrôlé ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux traitements recommandés (béta-bloquants et/ou antagonistes calciques). Les dérivés nitrés à libération prolongée peuvent aussi être utilisés.

Les ulcérations peuvent concerner la peau, les muqueuses, l'œil et évoluer vers des complications sévères (perforations, fistules, abcès, hémorragies digestives). Malgré les alertes et mises à jour du RCP, des cas sont toujours rapportés dont des cas correspondant à un mésusage (non-respect des contre-indications ou des recommandations de prudence en cas de prise associée de corticoïdes, d'anti-inflammatoires ou en cas de pathologies associées comme diabète, cancer, abus d'alcool...). De ce fait, l'ANSM a diffusé un certain nombre de recommandations dont les suivantes :

- 1) Les **contre-indications** sont : hypersensibilité connue au nicorandil ou à l'un de ses excipients, hypertension sévère, insuffisance ventriculaire gauche, inhibiteurs de phosphodiesterase 5 ou de stimulateurs de guanylate cyclase. Les associations aux AINS dont l'aspirine et les corticoïdes sont fortement déconseillées.
- 2) Des informations sont formulées à l'intention des **patients** sur les symptômes à prendre en considération pour un arrêt du traitement et une consultation médicale, à l'intention des **médecins** (privilégier les traitements recommandés en 1^{ère}/2^{ème} intention, sensibiliser les patients à ce risque, arrêt définitif en cas d'ulcération), à l'intention des **pharmacien**s (dont s'assurer que le patient connaît ce risque et la conduite à tenir et vérifier l'absence d'associations aux AINS et aux corticoïdes).

Une évaluation des cas d'ulcérations cutanéo-muqueuses vient d'être réalisée à partir des données de la BNPV ainsi que de celles du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) du CHU de Toulouse (2), 62 cas ont pu être analysés.

Six cas étaient d'évolution fatale (dont 3 malgré l'arrêt du traitement par nicorandil) par complications septiques ou digestives. Le délai médian de survenue était de 407j (écart interquartile : 123/1826). Les ulcérations cutanées étaient principalement localisées sur les membres inférieurs et les ulcérations muqueuses essentiellement buccales et digestives. Au vu des résultats présentés, de tels effets indésirables graves et le non arrêt du traitement lors de leur survenue persistent malgré les informations à leur sujet (et la baisse des ventes depuis 2017).

- (1) ANSM. Médicaments à base de nicorandil : rappel sur le risque d'ulcérations et l'importance d'arrêter le traitement en présence de signes évocateurs. 12/11/2025.

(2) Batty L, Lapalus J ; Trime E., Schiro P., Barus R, Fabre D, Béné S., Moragny J., Prontjkus V., Bagheri H. Risque d'ulcérations cutanéo-muqueuses lié au nicorandil : données récentes de la base nationale de pharmacovigilance française et du programme de médicalisation des systèmes d'information (NICORUC). Therapie, in press. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2025.08.001>.

E. Sécurité du vaccin anti-VRS administré pendant la grossesse

Le groupe d'intérêt scientifique EPI-PHARE de l'ANSM en association avec la CNAM vient de diffuser les résultats d'une évaluation de la sécurité du vaccin Abrysvo® administré à des femmes enceintes pour la prévention des bronchiolites du nourrisson à Virus Respiratoire Syncytial (VRS) par immunisation passive transplacentaire pendant la campagne de vaccination 2024-2025 (vaccination recommandée entre la 32^{ème} et la 36^{ème} semaine d'aménorrhée). L'évaluation a porté sur 29000 femmes vaccinées entre septembre 2024 et janvier 2025, comparées à un groupe témoin de femmes non vaccinées.

Aucune augmentation du risque de complication grave n'a été mise en évidence sauf peut-être une augmentation du risque de prématurité en cas de vaccination avant ou à 32 semaines. Un lien de causalité vis-à-vis de ce risque ne peut cependant être formellement établi.

Ces données viennent confirmer les résultats des essais cliniques menés à ce sujet et renforcent les recommandations actuelles pour une vaccination entre la 32^{ème} et 36^{ème} semaines d'aménorrhée.

ANSM. Vaccination contre le VRS pendant la grossesse : une étude confirme la sécurité maternelle et fœtale du vaccin Abrysvo. 14/11/2025.

F. Recommandations pour réduire le risque de cancer cutané avec l'hydrochlorothiazide

Celles-ci sont formulées par l'Académie de Médecine (1). Le risque accru de cancer cutané est connu depuis les publications en 2017 et 2018 de deux études pharmaco-épidémiologiques à la suite desquelles l'ANSM avait diffusé une lettre aux professionnels de santé en novembre 2018 faisant état de cette problématique qui avait par ailleurs fait l'objet

d'une évaluation européenne. Il avait alors été ajouté dans le RCP des spécialités contenant de l'hydrochlorothiazide que les actions photosensibilisantes de ce principe actif pourraient constituer un mécanisme de développement de cancers de la peau non mélanomes.

L'Académie de Médecine fait état de deux études récentes expérimentales confirmant le potentiel de phototoxicité de l'hydrochlorothiazide et, à cette occasion, les recommandations sont les suivantes :

- avant la mise en route du traitement, examen de la peau et des lèvres, s'assurer de l'absence d'antécédent de carcinome cutané,
- lors des renouvellements de prescription, examen cutané (1 à 2x/an) surtout au niveau des zones cutanées exposées aux UV et demande à

leurs patients de surveiller leur peau et leurs lèvres,

- demander aux patients traités une photoprotection des zones de la peau exposées au soleil (vêtements couvrants, crème solaire),
- demander aux pharmaciens de rappeler les mesures de photoprotection et d'auto-dépistage et consultation médicale si lésion suspecte.

- (1) Académie Nationale de Médecine. Hydrochlorothiazide et cancers cutanés : prévention avant tout. 13/11/2025. (Communiqué de Presse)
- (2) ANSM. Risque de cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire, carcinome épidermoïde). 06/11/2018.

II - RISQUE HÉMORRAGIQUE DES A.I.N.S. CHEZ LES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX

Il s'agit d'une étude de cohorte menée sur les données de santé de l'ensemble de la population du Danemark entre janvier 2012 et décembre 2022 et qui concernait les patients de plus de 18 ans chez qui un traitement par anticoagulant oral (AVK ou AOD) avait été prescrit après un premier épisode thrombo-embolique veineux.

Le but de l'étude était d'évaluer chez des patients sans antécédent d'accident hémorragique, le risque hémorragique associé à la prise concomitante d'un AINS avec l'anticoagulant oral.

Le critère principal d'évaluation était la survenue d'une hémorragie gastro-intestinale, intra-crânienne, thoracique, respiratoire, urinaire ou d'une anémie causée par une hémorragie diagnostiquée à l'hôpital.

La cohorte ainsi constituée était composée de 51 794 patients dont l'âge moyen était de 69 ans.

L'incidence des saignements était de 3,5/100 patients-année pour les prises d'anticoagulant seul et de 6,3 pour les traitements en cas d'association à un AINS. Le risque de saignement était multiplié par 2,09 pour l'ensemble des AINS, 1,79 pour l'ibuprofène, par 3,30 pour le diclofénac et par 4,10 pour le naproxène. Le risque était plus important pour les saignements intra-crâniens et les anémies dues à

des saignements. L'augmentation du risque de saignement digestif est également significative mais ne l'est pas pour les saignements respiratoires, pulmonaires et les saignements urinaires.

Cette étude est observationnelle et peut exposer à des biais liés à des facteurs de confusion. Par ailleurs, les AINS pris hors prescription (médicaments en vente libre) ne sont pas pris en compte. De plus, les AINS retenus pour l'étude sont prescrits mais l'on ne dispose pas d'information sur la réalité de leur prise. Cette étude a l'intérêt d'être réalisée sur une vaste population.

Quoiqu'il en soit, cette étude apporte des arguments pour inciter à la prudence vis-à-vis de la prise d'AINS par des patients sous traitement anticoagulant.

Pour rappel, d'autres médicaments peuvent favoriser la survenue d'hémorragie chez les patients traités par des anticoagulants en particulier les anti-dépresseurs inhibiteurs sélectifs ou non de la recapture de la sérotonine.

Petersen SR et al. Bleeding risk using non-steroidal anti-inflammatory drugs with anticoagulants after venous thrombo-embolism: a nationwide Danish study. Euro Heart J. 2025 ; 46 : 58-68.

III - EFFETS INDÉSIRABLES HÉPATIQUES AUTO-IMMUNS ASSOCIÉS A UN TRAITEMENT PAR INHIBITEURS PD-1/PD-L1

Une analyse de la base OMS des données de pharmacovigilance au niveau international (Vigibase) a été menée pour l'analyse des cas d'atteintes hépatiques imputées aux anticorps anti-PD-1 et aux anti-PD-L1, médicaments stimulant les réponses immunitaires cellulaires anti-tumorales.

Ce mécanisme d'action favorise le développement d'effets indésirables de mécanisme auto-immun. Parmi ceux-ci figurent des atteintes hépatiques qui restent encore mal connues.

Cette étude a isolé parmi les atteintes hépatiques auto-immunes 11 880 cas enregistrés jusqu'en juin 2024 dont 1401 associés à la prise d'inhibiteurs PD-1 ou PD-L1 (55% d'hommes et 45% de femmes).

Les médicaments en cause étaient essentiellement deux anticorps anti-PD-1, le nivolumab (Opdivo®) et le pembrolizumab (Keytruda®), respectivement 839 et 387 cas enregistrés dans la base. Ces médicaments sont aussi les plus utilisés de cette classe en cancérologie. Des cas étaient également enregistrés pour des anti-PD-L1 essentiellement l'atézolizumab (Tecentriq®) et l'avérumab (Bavencio®).

Le mécanisme de ces atteintes fait intervenir une réponse immunologique dirigée contre les hépatocytes avec libération de cytokines pro-inflammatoires (interféron- γ , TNF- α , interleukine).

Le risque d'atteinte hépatique apparaît d'après cette étude moins important pour les anticorps anti PD-L1 que les anti-PD-1.

La survenue de ces hépatites auto-immunes se situe le plus souvent après environ un mois de traitement, des cas plus tardifs étant cependant possibles.

A ajouter aux effets indésirables des mécanismes auto-immuns de ces médicaments les atteintes pulmonaires, rénales, coliques, endocrinianes, cutanées, pancréatiques... pour ces médicaments de plus en plus utilisés du fait de leur efficacité anti-tumorale majeure.

Oh J. et al. Global safety profile of PD-1/PD-L1 inhibitors in hepatic autoimmune disorders. Medicine, 104, 3 oct 2025. URL : <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000044700>

IV - USAGE RÉGULIER DE MÉDICAMENTS OPIOÏDES ET RISQUE DU DÉVELOPPEMENT DE CANCERS

L'opium ingéré ou fumé est classé depuis 2020 comme pouvant être carcinogène pour l'Homme par l'Agence Internationale de Recherche sur le cancer (IARC/WHO) de l'OMS avec une relation mieux établie pour les cancers du poumon, du larynx et de la vessie. La question pouvant se poser pour les médicaments opioïdes, soit dérivés directs de l'opium, soit ayant une structure proche et obtenus par synthèse. Une étude a de ce fait été menée en analysant les données de la cohorte prospective UK Biobank (étude financée par le NIH, National Institutes of Health aux USA, et l'INCA, Institut National du Cancer en France) (1). Cette étude est basée sur les données de patients âgés de 40 à 69 ans inclus entre 2006 et 2010 dans UK Biobank chez qui n'avaient pas été auparavant diagnostiqués de cancers (autres que des cancers de la peau non mélanome). Les données recueillies étaient déclaratives et ob-

servationnelles avec analyse de marqueurs génétiques associés à la consommation d'opioïdes, ce qui permet de réduire le risque de biais.

Le nombre de patients suivis dans cette étude jusqu'en 2022 était de 472 955 ayant fait l'objet de l'étude de génomes spécifiques au cancer. 5,8% de ces patients ont déclaré utiliser régulièrement des médicaments opioïdes (hors anesthésie), pour la douleur ainsi que contre la toux, la diarrhée... et dans le cadre de traitement de substitution aux opiacés.

Il ressort de l'analyse des données que la prise régulière de médicaments opioïdes est associée à une majoration de survenue de l'ensemble des six cancers considérés jusque là comme potentiellement associés à la consommation d'opium (cancers du poumon, du pancréas, de la vessie, de l'œsophage,

de l'oropharynx et du larynx) : + 33% par comparaison à des personnes qui n'en consomment pas, ceci indépendamment de l'existence ou non de tabagisme. Le risque apparaît plus marqué pour les opioïdes à longue durée d'action et plus forte activité opioïde et ayant une sélectivité vis-à-vis des récepteurs μ . Les trois types de cancers pouvant survenir de façon majorée sous opioïdes pris régulièrement sont les cancers des poumons, du pancréas et de la vessie.

L'augmentation existe également mais de façon non statistiquement significative pour les cancers de l'œsophage et du larynx. Il n'était pas retrouvé d'association avec le cancer oropharyngé. Pour les cancers non reconnus comme associés à la consommation d'opium (prostate, sein, colon, endomètre, ovaire, rein et cérébral), cette étude ne retrouve pas d'association de ceux-ci avec la consommation ré-

gulière de médicaments opioïdes (et même une relation inverse pour les cancers de prostate trouvés moins fréquents sous consommation d'opioïdes forts).

Cette étude, la première de ce type doit d'après ses auteurs être interprétée avec prudence et ses résultats doivent être complétés par d'autres études. Elle pose néanmoins des questions de santé publique du fait d'une consommation grandissante de ce type de médicaments utilisés pour le traitement au long cours de douleurs chroniques.

- (1) Sheikh M et al. Regular use of pharmaceutical opioïds and subsequent risk of cancer: a prospective cohort study and Mendelian randomization analysis. Lancet. Novembre 2025.

V - INHIBITEURS DE JANUS KINASES ET REMODELAGE OSSEUX

Les inhibiteurs de janus kinases (anti-JAK) s'opposent à l'effet des JAK, enzymes impliquées dans la physiopathologie de plusieurs maladies dysimmunitaires et/ou inflammatoires par la transduction de nombreuses cytokines. Ces médicaments sont indiqués dans des pathologies modérées à sévères ne répondant pas aux traitements conventionnels dont la polyarthrite rhumatoïde (PR), le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la rectocolite hémorragique... Ces pathologies sont à risque d'ostéoporose, et par conséquent de fractures, en lien avec leur physiopathologie et certains traitements associés, notamment les glucocorticoïdes.

Des données expérimentales indiquent que les anti-JAK peuvent favoriser la formation osseuse en stimulant la fonction ostéoblastique et en réduisant l'ostéoclastogenèse, principalement par la modulation de l'axe RANKL/OPG et la suppression de la signalisation des cytokines pro-inflammatoires (1-4).

Des études cliniques menées chez des patients atteints de PR montrent que les anti-JAK peuvent stabiliser, voire améliorer, la densité minérale osseuse, en particulier chez ceux ayant un bon contrôle de leur maladie et ceux ayant des anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA) positifs (5,6).

En ce qui concerne l'impact des anti-JAK sur l'incidence des fractures, à notre connaissance, aucune étude clinique n'a porté sur le sujet. Néanmoins, l'EMA a récemment diffusé un message faisant état

d'un risque de fracture avec l'anti-JAK tofacitinib (sans étude clinique à l'appui) et l'a ajouté au RCP de celui-ci (7).

Une étude récemment publiée a été menée à ce sujet sur la base des données de pharmacovigilance de l'OMS (8). A ce niveau, ont été enregistrées plus de 120 000 notifications de pharmacovigilance pour le tofacitinib (Xeljanz®), près de 28 000 pour l'upadacitinib (Rinvoq®), de 15 000 pour le baracitinib (Olumiant®). Parmi celles-ci respectivement 1,8%, 2,3% et 1% correspondaient à des fractures. Les résultats ont montré un signal de disproportionnalité (après calcul de Reporting Odds Ratios [ROR]) pour le tofacitinib (ROR [IC95%] : 3,34 [3,20-3,48]), l'upadacitinib (4,23 [3,80-4,48]) et le baracitinib (1,80 [1,52-2,11]).

Les résultats de cette étude doivent être interprétés avec une grande précaution puisqu'il s'agit d'une étude exploratoire ne permettant pas de quantifier un risque réel, et qu'il existe un biais d'indication majeur expliquant probablement les résultats. En effet, les patients traités par anti-JAK, à risque de fracture en raison de leur pathologie inflammatoire, ont été comparés à des patients n'ayant pas nécessairement d'atteinte inflammatoire, aucune stratification sur l'indication n'a été réalisée.

En raison de ses faiblesses méthodologiques, cette étude souligne l'importance de faire preuve d'esprit critique lors de la lecture d'articles scientifiques.

(1) Adam S. et al. [JAK Inhibition Increases Bone Mass in Steady-State Conditions and Ameliorates Pathological Bone Loss by Stimulating Osteoblast Function](#). Sci Transl Med. 2020 ; 12;12(530): eaay4447.

(2) Gaber T. et al. [Impact of Janus Kinase Inhibition With Tofacitinib on Fundamental Processes of Bone Healing](#). Int J Mol Sci. 2020;21(3):865.

(3) Maruotti N. et al. [Janus Kinase Inhibitors Role in Bone Remodeling](#). J Cell Physiol. 2020;235(3):1915-1920.

(4) Murakami K. et al. [A Jak1/2 Inhibitor, Baricitinib, Inhibits Osteoclastogenesis by Suppressing RANKL Expression in Osteoblasts in Vitro](#). PloS One. 2017;12(7) : e0181126.

(5) Schulz N. et al. Bone Mineral Density During Treatment With the Janus Kinase Inhibitor Baricitinib in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Monocentric Observational Study. Calcif Tissue Int. 2025;116(1):101.

(6) Chen YW. Et al. Potential Alleviation of Bone Mineral Density Loss With Janus Kinase Inhibitors in Rheumatoid Arthritis. Clin Rheumatol. 2024;43(1):117-128.

(7) https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/xeljanz-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation-archive_en.pdf

(8) Martinez de la Torre A. et al. Fracture-related safety reporting of JAK inhibitors: an analysis from the WHO Global Vigibase. Drug Safety 2025, 48 : 191-201.

ALLOPURINOL

(Zyloxic®...)

Syndrome de Stevens-Johnson et pancytopenie

Chez un patient âgé de 61 ans pour lequel a été initié un traitement par allopurinol pour une goutte, survenue au bout de 28 jours de ce traitement de fièvre et d'une éruption cutanée qui s'est rapidement étendue avec apparition de lésions maculaires hyperpigmentées, brunâtres, au niveau de l'abdomen et des membres inférieurs. Parallèlement, ulcéractions au niveau des lèvres et de la cavité buccale. Evolution vers la nécrose au niveau de la couche superficielle de la peau. Signe de Nikolsky. Hyperéosinophilie et pancytopenie. Histologiquement, nécrose épidermique avec infiltration du derme par des cellules inflammatoires. Arrêt du traitement par allopurinol et traitement symptomatique. Evolution rapidement favorable.

Prasai P et al. Stevens-Johnson syndrome associated with pancytopenia: a case report. Annals of Medicine & Surgery. juil 2024;86(7):4291-4294. DOI:10.1097/MS9.00000000 00002229

ARIPIPRAZOLE

(Abilify®...)

Hoquet persistant

Cas chez un patient âgé de 48 ans traité pour une schizophrénie paranoïde chez qui avait été ajouté un traitement par aripiprazole 400mg en injection pour action prolongée, survenue dans les 24 heures d'accès répétitifs de hoquet persistant pendant plusieurs jours très gê-

nants et empêchant le sommeil. Suspicion d'effet extra-pyramidal, arrêt du traitement et traitement par antiparkinsonien anticholinergique. Disparition progressive des crises de hoquet. Conséquence de la stimulation dopaminergique (effet agoniste partiel des récepteurs D2). Plusieurs cas dans la littérature touchant principalement des adolescents et des adultes d'âge moyen avec survenue de hoquet dans les jours suivant la mise en route du traitement.

Wu Z-W et al. Persistent Hiccups Associated With Long-Acting Injectable Aripiprazole in a Man With Schizophrenia. Journal of Clinical Psychopharmacology. oct 2025; DOI:10.1097/JCP.00000000 00002052

CARBAMAZEPINE

(Tégrétol®...)

Nécrolyse épidermique

Cas chez une patiente âgée de 29 ans venant de débuter un traitement par carbamazépine. Survenue brutale de fièvre, malaise et éruption généralisée. A l'examen, décollement épidermique diffus sur plus de 80% de la surface cutanée avec atteinte des muqueuses. Diagnostic de nécrolyse épidermique toxique. Arrêt de la carbamazépine et prise en charge en unité de soins intensifs avec nécessité de rééquilibration électrolytique, corticothérapie et traitement par immunoglobulines. Evolution progressivement favorable avec les semaines suivantes ré-épithérialisation et disparition des symptômes généraux.

Khan S et al. Multidisciplinary management of antiepileptic drug-induced toxic epidermal necrolysis in a young woman. Biomed. 22 sept 2025;45(4):503-510. DOI:10.7705/biomedica.7581

COTRIMOXAZOLE

(Sulfaméthoxazole/trimethoprime, Bactrim®...)

Pneumopathie à éosinophiles

Cas rapporté chez une enfant de 9 ans recevant ce traitement en raison d'un abcès au niveau de la main. Survenue rapide de fièvre, toux, éruption cutanée. Evolution favorable sous corticothérapie et anti-H1. Reprise ensuite du cotrimoxazole et survenue alors de myalgies, dyspnée sévère, fièvre. Hospitalisation en urgence. Mise en évidence de pneumothorax, épanchement péricardique, pneumomédiastin. Désaturation O₂. Lavage broncho-alvéolaire sans infection détectée mais présence d'éosinophiles. Evolution favorable sous corticothérapie.

Jenks CL et al. Drug hypersensitivity causing organizing eosinophilic pneumonia in a pediatric patient. Heart & Lung. mai 2015;44(3):243-245. DOI:10.1016/j.hrtlng.2015.02.007

HYDROXYCHLOROQUINE

(Plaquénil®...)

Cardiomyopathie

Cas rapporté chez une patiente âgée de 56 ans traitée au très long cours par de l'hydroxychloroquine (depuis l'âge de 28 ans) pour un lupus érythémateux systémique. Installation progressive de dyspnée,

fatigue, oedèmes périphériques et ascite. Le bilan objective une hypertrophie ventriculaire gauche, des anomalies ECG avec des accès de tachycardie supraventriculaire, un allongement du QT..., une élévation des biomarqueurs myocardiques (NT-proBNP en particulier). Après arrêt du traitement, amélioration dans les 6 mois mais persistance de dysfonction sinusale, accès de tachycardie auriculaire paroxystique et de survenue d'épisodes de tachycardie ventriculaire. Mise en place d'un pacemaker double chambre. *Ryan T et al. Long-term hydroxychloroquine use resulting in cardiomyopathy and conduction abnormalities: a case report. Søholm H et al., éditeurs. European Heart Journal - Case Reports. 29 août 2025;9(9):ytaf 377. DOI:10.1093/ehjcr/ytaf377*

LAMOTRIGINE (Lamictal®...)

Effets chez les nourrissons lors de l'allaitement
Etude observationnelle portant sur 47 cas d'enfants allaités par des mères recevant ce médicament avec suivi des concentrations chez la mère et l'enfant. Dans six cas, mise en évidence de concentrations élevées de lamotrigine chez le nourrisson corrélées aux doses prises par la mère et aux concentrations mesurées chez elle avec dans 3 cas mise en évidence d'hypotonie, somnolence, hypotension, prise de poids insuffisante. L'allaitement n'est pas contre-indiqué chez la femme traitée par lamotrigine qui allait mais comme il est indiqué dans le RCP, il faut alors évaluer le bénéfice potentiel de l'allaitement en cas de traitement par lamotrigine et surveiller les

éventuels effets indésirables chez le nourrisson surtout lorsque les doses prises par la mère sont élevées.

Alvarez I et al. Breastfed infants exposed to lamotrigine faced a low risk of toxic effects. Acta Paediatrica. févr 2025;114(2):346-354.
DOI:10.1111/apa.17432

NATALIZUMAB (Tysabry®, Tyruko®)

Pneumopathie à éosinophiles
Cas chez un patient de 57 ans traité depuis 2 ans par natalizumab pour une sclérose en plaques rémittente récurrente. Hospitalisation pour survenue de toux sèche, dyspnée, fièvre. Biologiquement, hyperleucocytose avec hyperéosinophilie, augmentation de CRP. Au scanner, plages de condensation pulmonaire. Prise en charge par antibiothérapie, corticothérapie et arrêt du traitement par natalizumab. Amélioration clinique. Après deux ans, disparition des condensations pulmonaires. Reprise du traitement par natalizumab 15 mois plus tard avec réapparition de dyspnée, fièvre, toux sèche, hyperéosinophilie et condensations pulmonaires. Evolution favorable après corticothérapie et arrêt définitif du natalizumab.

Arwi G et al. Recrudescence of Natalizumab-Induced Pneumonitis and Peripheral Hypereosinophilia: Case Report and Literature Review. Respirology Case Reports. avr 2025;13(4):e70191.
DOI:10.1002/rcr2.70191

OSIMERTINIB (Tagrisso®) Anémie aplasique

Série de 16 cas isolés de la base de données de la FDA (FAERS), 7 femmes et 9 hommes âgés de 44 à 80 ans traités par cet inhibiteur de la

tyrosine kinase des EGFR pour cancer bronchique non à petites cellules, adénocarcinome pulmonaire. Le délai de surveillance se situait entre 4 et 210 jours. Evolution fatale chez 3 patients. Effet indésirable rare (< 1%) à savoir reconnaître précocément.

Ohyama K et al. Aplastic anemia associated with osimertinib: Analysis of the FDA adverse event reporting system. CP. 1 janv 2025;63(01):30-37.
DOI:10.5414/CP204627

OSIMERTINIB (Tagrisso®) Effets indésirables cardiaques

Etude menée sur une base de données de santé US évaluant les risques d'atteinte cardiaque associée au traitement par osimertinib par comparaison au traitement par d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase des EGFR. 7331 patients ont reçu ce traitement pour un cancer bronchique non à petites cellules et ont été comparés à 7731 patients recevant un médicament de la même classe thérapeutique (durée moyenne de traitement de 5 ans). Il en ressort pour ce médicament une plus grande incidence de cardiomyopathie (2,8% versus 0,8), coronaropathie ischémique (8,7 vs 5,5%) et insuffisance cardiaque (6,2 versus 4,0%) avec risque d'arythmie non différent (9 versus 8,5%) au moins en début de traitement. Risque à prendre en compte pour ce médicament qui s'avère plus efficace que les autres médicaments de la même classe thérapeutique.

Muhanna Z et al. Cardiotoxicity Profiles of Osimertinib Compared with Other EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: A Real-World Comparative Incidence Analysis. Targ Oncol [Internet]. 27 oct 2025 [cité 18

nov 2025]; Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s11523-025-01180-2>
DOI :10.1007/s11523-025-01180-2

PEMBROLIZUMAB

(Keytruda®)

Myocardite nécrosante à éosinophiles

Cas d'un patient de 69 ans chez qui une première dose de pembrolizumab avait été administrée pour un adénocarcinome pulmonaire métastatique. Deux semaines plus tard, survenue brutale de douleur thoracique avec dyspnée. A l'examen : tachycardie, hypoTA, hypoxie. A l'ECG, apparition par rapport à des enregistrements antérieurs de blocs de branche, sous-décalage de ST. Elévation de troponine I. A l'échocardiographie, épanchement péricardique avec aspect de tamponnade. Survenue rapide d'un arrêt cardiaque avec réanimation inefficace. A l'autopsie, myocardite nécrosante à éosinophile. Forme fulminante d'une atteinte auto-immune cardiaque par un inhibiteur de points de contrôle de l'immunité cellulaire de type anti-PD-1.

Betz Y et al. A case report of fulminant eosinophilic myopericarditis related to checkpoint inhibitors complicated by acute heart failure and cardiac tamponade. Søholm H et al., éditeurs. European Heart Journal - Case Reports. 1 août 2025;9(8):ytaf 400.

DOI :10.1093/ehjcr/ytaf400

PEMBROLIZUMAB

(Keytruda®)

Lymphohistiocytose hémophagocytaire

Cas rapporté chez un patient âgé de 75 ans sous traitement adjuvant après résection d'un

mélanome. 11 semaines après le début du traitement par cet inhibiteur des points de contrôle de l'immunité et 15 jours après la 4^{ème} cure, hospitalisation pour neutropénie fébrile. Mise en évidence d'une élévation de la CRP. Ensuite, élévation des transaminases, insuffisance rénale aiguë, pancytopenie, hyperferritinémie. A la biopsie de la moëlle osseuse : hémophagocytose. Inefficacité d'un traitement par corticoïdes et mycophénolate. Evolution fatale du fait du développement d'une candidose. Risque potentiel de la puissante immunosuppression induite par ce type de traitement de plus en plus utilisé du fait de son efficacité.

Chow KVC et al. Treatment-refractory immune checkpoint inhibitor-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis in the setting of adjuvant pembrolizumab for resected stage IIC melanoma : a case report. Journal of Medical Case Reports. oct 2025;19(1):535. DOI :10.1186/s13256-025-05302-2

TOPIRAMATE

(Epitomax®...)

Myopie optique et glaucome à angle fermé

Cas rapporté chez une patiente âgée de 38 ans qui a développé un glaucome aigu bilatéral dans les suites d'une majoration de la dose de topiramate qu'elle prenait en prophylaxie de crises de migraine. Apparition d'une vision floue et d'une baisse d'acuité visuelle d'agravation progressive. Mise en évidence d'une augmentation de la pression intra-oculaire. Réalisation d'une iridotomie au laser. Evolution favorable et arrêt définitif du topiramate. Effet indésirable rare mais

ayant déjà fait l'objet de publications et d'une mise à jour du RCP.

Noel M et al. Topiramate Induced Bilateral Myopia: A Potential Precursor to Acute Angle Closure Glaucoma. The Journal of Emergency Medicine. août 2025;75:275-277. DOI :10.1016/j.jemermed.2025.02.026