

Pharmacovigilance

Dr PIERRE EKOBEA^a, Dr ANTON IVANYUK^a et Dre FRANÇOISE LIVIO^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 80-4

Les principales actualités de pharmacovigilance 2020 sont passées en revue. Remdésivir et Covid-19: moins efficace qu'attendu mais assez sûr. Hydroxychloroquine et Covid-19: absence d'efficacité et risque d'arythmies. Orage cytokinique et Covid-19: impact possible sur les paramètres pharmacocinétiques. Inhibiteurs du VEGF: risque d'anévrisme artériel et de dissection. Tofacitinib: risque d'événements thromboemboliques. Ondansétron au 1^{er} trimestre de grossesse: risque controversé de fentes palatines. Fingolimod: contre-indiqué dans la grossesse pour possible risque malformatif. Ranitidine: retrait du marché mondial pour contamination par des nitrosamines. Ulipristal et fibromyomes utérins: retrait du marché pour risque d'atteinte hépatique grave. Mébutate d'ingénol: retrait du marché pour risque paradoxal de cancers cutanés.

Pharmacovigilance update

The main pharmacovigilance updates in 2020 are reviewed. Remdesivir in COVID-19: relatively safe but turns out to be less effective than expected. Hydroxychloroquine in COVID-19: lack of efficacy and risk of arrhythmias. Cytokines storm in COVID-19: may impact pharmacokinetics. VEGF inhibitors: risk of aneurysm and artery dissection. Tofacitinib: dose-dependant risk of venous thromboembolic events. Ondansetron in the first trimester of pregnancy: a highly debated risk of orofacial cleft defects. Fingolimod: contra-indicated during pregnancy due to suspected risk of congenital malformations. Ranitidine: global market withdrawal due to contamination with nitrosamines. Ulipristal for uterine fibroids: market withdrawal due to risk of severe liver injury. Ingenol mebutate: market withdrawal due to paradoxical risk of skin cancers.

INTRODUCTION

La sélection des sujets traités a été faite sur la base des communiqués diffusés en 2020 par différentes agences du médicament, notamment la Food and Drug Administration (FDA), l'Agence européenne des médicaments (EMA), la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) et Swissmedic, ainsi que la littérature. Quelques sujets liés au Covid-19 ont été inclus dans cet article, la pandémie à SARS-CoV-2 étant l'événement marquant de 2020.

REMDÉSIVIR ET COVID-19: PLUTÔT BIEN TOLÉRÉ MAIS MOINS EFFICACE QU'ANTICIPÉ

Le remdésivir (Veklury) est une prodrogue dont le principal métabolite actif (GS-441524) a une activité antivirale, notam-

ment sur le virus Ebola. Sur la base d'études précliniques, cet antiviral a rapidement été préconisé comme une des options thérapeutiques au début de la pandémie à SARS-CoV-2. En été 2020, l'EMA et la FDA ont accordé une autorisation conditionnelle de mise sur le marché pour la prise en charge des patients Covid-19, suite aux résultats d'un essai clinique randomisé contrôlé en double aveugle. Dans cette étude portant sur des patients Covid-19 avec pneumonie, les patients du groupe remdésivir s'étaient rétablis plus rapidement que ceux du groupe placebo (10 jours versus 15 jours).¹ En octobre 2020, l'analyse intermédiaire des données de l'étude randomisée ouverte Solidarity conduite par l'OMS ne montrait au contraire pas de bénéfices du remdésivir (n = 2743) par rapport au traitement standard (n = 2708) sur la mortalité, le recours à une assistance ventilatoire et la durée d'hospitalisation.² Certains auteurs ont néanmoins suggéré que le remdésivir initié plus précocement pourrait être plus efficace.³

Sur le plan des effets indésirables, des élévations généralement modérées des transaminases et parfois de la bilirubine ont été rapportées, y compris dans les essais cliniques chez des volontaires sains. Un monitoring des tests hépatiques est d'ailleurs recommandé avant et pendant le traitement de remdésivir. La fréquence de cet effet indésirable n'est pas connue.⁴

Le potentiel d'interaction médicamenteuse du remdésivir est faible. Il n'est ni inhibiteur ni inducteur d'enzymes responsables du métabolisme ou de transporteurs de médicaments, de ce fait il n'impacte pas la pharmacocinétique d'autres médicaments. Dans l'autre sens, on ne s'attend pas à ce que la pharmacocinétique du remdésivir soit significativement influencée par des inhibiteurs ou des inducteurs du fait qu'il est caractérisé par un coefficient d'extraction hépatique élevé et métabolisé principalement par des hydrolases. La dexaméthasone, un inducteur modéré du cytochrome (CYP) 3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp), peut donc être associée sans ajustement posologique du remdésivir.⁵

Enfin, le remdésivir n'est pas recommandé, mais pas formellement contre-indiqué, chez les patients avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 30 ml/min, le fabricant ne proposant pas d'ajustement posologique en dessous de ce seuil. Le principal métabolite actif du remdésivir, le GS-441524, est éliminé par voie rénale, tout comme un de ses excipients, le sulfobutyléther- β -cyclodextrine de sodium (SBECD). Les éventuelles conséquences d'une accumulation de GS-441524 en cas d'insuffisance rénale ne sont pas connues. Des problèmes n'ont toutefois pas été spécifiquement rapportés chez les insuffisants rénaux, notamment dans les études sur Ebola.⁶ Les toxicités hépatique et rénale du SBECD ont essentiellement été observées chez des animaux exposés à des doses très élevées de cet agent solubilisant.⁷

^aService de pharmacologie clinique, Département des laboratoires, CHUV, 1011 Lausanne
pierre.ekobena@chuv.ch | anton.ivanyuk@chuv.ch | francoise.livio@chuv.ch

HYDROXYCHLOROQUINE ET COVID-19: ABSENCE D'EFFICACITÉ ET RISQUES D'ARYTHMIES

L'hydroxychloroquine (Plaquenil) est commercialisée depuis des décennies comme antimalarique ainsi que pour le lupus érythémateux, la polyarthrite rhumatoïde et les photodermatoses. Dans ces indications, ce médicament apparaît relativement bien toléré sur le court terme, même si des cas isolés de prolongation de l'intervalle QT et d'arythmies ont été rapportés.

Au début de la pandémie à SARS-CoV-2, l'hydroxychloroquine avec ou sans azithromycine a été préconisée sur la base d'évidences limitées en faveur d'un effet antiviral (études in vitro, études cliniques non randomisées), et même enregistrée par la FDA en mars 2020 selon une procédure d'urgence. En juin 2020, cet enregistrement a été révoqué et l'hydroxychloroquine n'est désormais plus recommandée du fait de l'absence de bénéfices observés dans 3 études randomisées contrôlées chez des patients Covid-19 hospitalisés.^{8,9} Dans une de ces études, des cas de QT significativement allongés ont été plus fréquemment observés chez les patients sous hydroxychloroquine avec ou sans azithromycine en comparaison des patients sans ces traitements.¹⁰ Plusieurs études rétrospectives ont également rapporté des allongements significatifs du QT (> 500 ms, delta QT > 60 ms) chez > 10% des patients Covid-19 exposés à ces traitements, occasionnellement compliqués d'arythmies malignes.¹¹⁻¹³ En outre, de nombreux cas d'arythmies sévères chez des patients Covid-19 exposés ont été déclarés spontanément aux autorités sanitaires.

La sécurité des médicaments n'est pas nécessairement extrapolable d'une population à une autre: les patients Covid-19 hospitalisés ont fréquemment des comorbidités sous-jacentes, des comédications ainsi que des défaillances aiguës d'organes consécutives à l'infection virale, facteurs pouvant tous individuellement potentialiser le risque d'allongement du QT et d'arythmies. L'hydroxychloroquine, d'autant plus si elle est associée à l'azithromycine, constitue un facteur de risque supplémentaire.¹⁴ Par ailleurs, l'efficacité d'un traitement in vitro ne se confirme pas automatiquement in vivo. Les études cliniques randomisées et contrôlées restent donc indispensables pour évaluer le rapport bénéfice-risque de tout médicament envisagé pour une nouvelle indication, même s'il s'agit d'un «vieux» médicament.

COVID-19: IMPACT DE L'ORAGE CYTOKINIQUE SUR LA PHARMACOCINÉTIQUE

Les états inflammatoires sont associés à une libération de cytokines pouvant inhiber la transcription de gènes codant pour des enzymes responsables du métabolisme et des transporteurs de médicaments, tels que les enzymes du CYP450 et la P-gp. Ces modifications peuvent conduire à une augmentation de l'exposition aux médicaments substrats, via une biodisponibilité accrue et/ou une diminution de la clairance. L'impact est cytokine-dépendant, soit variable selon le type d'inflammation. Les immunomodulateurs tendent à limiter cet effet via leur action neutralisante sur les cytokines, à l'instar du tocilizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine-6.

Une inflammation marquée avec libération de cytokines est observée chez les patients les plus sévèrement atteints par le SARS-CoV-2. Une étude a montré que les patients Covid-19 traités par lopinavir, un substrat du CYP3A4 boosté par le ritonavir, présentaient des concentrations plasmatiques de lopinavir 3,5 fois plus élevées que celles observées chez ceux traités pour une infection par le VIH, non expliquées par la dose ou une dysfonction hépatique. Les concentrations de lopinavir étaient en revanche corrélées positivement au degré d'inflammation quantifié par la protéine C-réactive (CRP), et significativement plus basses dans le sous-groupe de patients préalablement traités par tocilizumab.¹⁵ À noter que malgré ces concentrations systémiques élevées de lopinavir, les concentrations libres attendues au niveau pulmonaire étaient bien en dessous de la concentration efficace médiane (EC₅₀) pour le SARS-CoV-2, ce qui peut expliquer le manque d'efficacité de cet antiviral.

Dans une autre étude réalisée chez des patients Covid-19 traités au long cours par rivaroxaban, les concentrations de cet anticoagulant étaient 7 à 31 fois plus élevées sous lopinavir/ritonavir qu'avant l'infection. Cette surexposition massive s'explique probablement par l'impact direct de l'inflammation sur la pharmacocinétique du rivaroxaban (substrat du CYP3A4 et de la P-gp), mais aussi par l'interaction avec les inhibiteurs lopinavir/ritonavir dont la magnitude est concentration-dépendante, donc accrue dans le contexte de l'inflammation.¹⁶

Les réactions inflammatoires sévères, liées ou non au Covid-19, peuvent être à l'origine d'une surexposition à certains médicaments, notamment les substrats du CYP3A4 et de la P-gp. Les médicaments substrats à marge thérapeutique étroite, comme les anticoagulants oraux directs, le tacrolimus, la ciclosporine ou certains opiacés, sont associés à un risque élevé d'effets indésirables en cas de surexposition. Dans ces situations, un suivi clinique et/ou biologique rapproché est recommandé afin d'ajuster le traitement le cas échéant.

ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR: DES ANÉVRISMES ET DISSECTIONS ARTÉRIELLES

Les inhibiteurs de la voie du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium endovasculaire) administrés par voie systémique, comme les bévécizumab (Avastin), sorafénib (Nexavar), sunitinib (Sutent), axitinib (Inlyta), pazopanib (Votrient), aflibercept (Zaltrap), cabozantinib (Cabometyx), lenvatinib (Kisplyx, Lenvima), nintédanib (Ofev), ponatinib (Iclusig), ramucirumab (Cyramza), régorafénib (Stivarga) et vandétanib (Caprelsa), inhibent l'angiogenèse et sont enregistrés pour le traitement de certaines tumeurs solides avancées.

Suite à une analyse de 660 cas dans la base de données de pharmacovigilance européenne, l'EMA a conclu que les anti-VEGF pouvaient favoriser la survenue d'anévrismes et de dissections artérielles.¹⁷ Dans cette analyse, les atteintes de l'aorte étaient les plus fréquemment rapportées, parfois avec issue fatale sur rupture ou dissection. Les délais entre le début de l'exposition au traitement et la survenue de ces atteintes sont variables, de quelques semaines à quelques années.¹⁸⁻²⁰ Le mécanisme d'action impliquerait une altération de l'intégrité de l'endothélium, en partie par le biais de l'HTA

très fréquemment induite par les anti-VEGF. Les patients avec facteurs de risque cardiovasculaire préexistants, notamment une HTA, sont les plus exposés à ces complications.

En pratique, il convient de contrôler au mieux les facteurs de risque, tels que l'HTA ou le tabagisme, et d'évoquer rapidement le diagnostic d'anévrisme ou de dissection en cas de clinique évocatrice chez un patient sous anti-VEGF.

TOFACITINIB: UN RISQUE DOSE-DÉPENDANT D'ÉVÉNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES

Le tofacitinib (Xeljanz), un inhibiteur de Janus kinases, est un traitement de 2^e ligne de la polyarthrite rhumatoïde (PR), de l'arthrite psoriasique et de la colite ulcéreuse. Une mise en garde concernant un risque dose-dépendant d'événements thromboemboliques veineux lié au tofacitinib a été émise sur la base de résultats préliminaires d'une étude observationnelle. Chez des patients de ≥ 50 ans avec PR, les embolies pulmonaires étaient respectivement 3 et 6 fois plus fréquentes dans les groupes tofacitinib 2×5 mg/jour et 2×10 mg/jour comparé au groupe anti-TNF. La mortalité était également plus élevée dans les groupes tofacitinib, principalement d'origines cardiovasculaire, infectieuse et tumorale.^{21,22} Deux autres inhibiteurs de Janus kinases, le baricitinib (Olumiant) et l'upadacitinib (Rinvoq), semblent également associés à un risque accru d'événements thromboemboliques veineux, suggérant un effet indésirable de classe dont le mécanisme n'est toutefois pas caractérisé.²³

Dans ce contexte, ces traitements sont plutôt à éviter chez les patients qui présentent d'autres facteurs de risque d'événements thromboemboliques et, compte tenu de la dose-dépendance de cet effet indésirable, la posologie recommandée de 2×5 mg/jour dans la PR et l'arthrite psoriasique ne doit pas être dépassée. Pour la colite ulcéreuse, la posologie recommandée à l'initiation du traitement est maintenue, soit 2×10 mg/jour pendant au maximum 16 semaines, puis 2×5 mg/jour au-delà.

ONDANSÉTRON AU 1^{ER} TRIMESTRE DE GROSSESSE: UN RISQUE DE FENTES LABIOPALATINES?

L'ondansétron (Zofran) est un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ enregistré pour la prise en charge des nausées et vomissements en oncologie ou en postopératoire. Cet antiémétique est fréquemment prescrit hors indication, notamment pour traiter les nausées et vomissements du début de grossesse.

L'EMA et d'autres agences européennes du médicament recommandent désormais de ne plus utiliser l'ondansétron au premier trimestre de grossesse. Cette recommandation fait suite à la publication récente de deux études dans lesquelles une augmentation de fentes labiopalatines a été mise en évidence chez les nouveau-nés exposés in utero au premier trimestre. Dans une étude rétrospective basée sur des données d'assurances incluant un peu plus de 1,8 million de femmes enceintes, le risque absolu de fentes labiopalatines était de 14 pour 10 000 naissances dans le groupe exposé versus 11 pour 10 000 dans le groupe non exposé, soit une

différence absolue limitée à 3 cas pour 10 000 naissances. Cette différence était d'ailleurs à la limite de la signification statistique (risque relatif ajusté: 1,24; intervalle de confiance (IC) 95%: 1,03-1,48), alors que l'analyse a été réalisée sur un très grand collectif et que des facteurs confondants résiduels sont fréquents dans ce type d'études.²⁴ Paradoxalement, une augmentation de risque n'a pas été retrouvée lorsque l'ondansétron était administré par voie intraveineuse.²⁵ Une autre étude du même type, portant sur 864 083 femmes enceintes, n'a montré qu'une tendance statistiquement non significative à l'augmentation des fentes labiopalatines dans le groupe exposé versus non exposé (odds ratio: 1,30; IC 95%: 0,75-2,25).²⁶

Ainsi, la recommandation européenne paraît disproportionnée en regard d'un risque tératogène qui, s'il existe, est faible. L'ondansétron devrait donc rester une option thérapeutique pour traiter les nausées et vomissements gravidiques en cas d'échec des traitements de première ligne.

FINGOLIMOD: CONTRE-INDIQUÉ DURANT LA GROSSESSE

Le fingolimod (Gilenya) est le premier traitement oral enregistré pour la sclérose en plaques (SEP) récurrente-rémittente. Initialement non recommandé durant la grossesse en raison d'un effet tératogène chez l'animal, il est désormais formellement contre-indiqué chez les femmes enceintes ou en âge de procréer sans contraception efficace.

Des données observationnelles prospectives de quelque 1465 femmes traitées par fingolimod durant la grossesse ont en effet mis en évidence un doublement du taux de malformations chez les nouveau-nés exposés in utero par rapport à la population générale (2-3%).²⁷ Les malformations les plus fréquemment observées étaient cardiaques (défaut de fermeture des septa, téralogie de Fallot), rénales et musculosquelettiques. Dans une étude ayant comparé les issues de grossesse après exposition in utero au fingolimod (n = 63) versus interféron bêta (n = 62), le taux de malformations était respectivement de 4,8 versus 2,3%.²⁸

Même si la causalité de cette association n'est pas prouvée par ces études observationnelles, le principe de précaution s'applique. Ainsi, dans le cas où une grossesse est envisagée, le fingolimod doit être interrompu au moins 2 mois avant la conception, du fait de sa longue demi-vie (6-9 jours). La suite de la prise en charge neurologique doit être discutée avec la patiente, à individualiser en fonction de l'activité de base de la SEP et la planification de la grossesse. À noter que des poussées sévères sur phénomène rebond peuvent survenir, classiquement entre 2 et 4 mois après l'arrêt du fingolimod.²⁹ Si une grossesse est diagnostiquée chez une patiente traitée par fingolimod, ce dernier doit être immédiatement stoppé et un suivi échographique foetal est recommandé.

RANITIDINE: RETRAIT EN RAISON D'UNE CONTAMINATION PAR DES NITROSAMINES

En avril 2020, la ranitidine (Zantac), un antagoniste spécifique des récepteurs H₂ de l'histamine (anti-H₂), a été retirée

du marché mondial suite à la mise en évidence de N-nitrosodiméthylamine (NDMA), un probable carcinogène chez l'homme. Des quantités de NDMA dépassant le seuil autorisé ont en effet été détectées dans une fraction significative de produits à base de ranitidine analysés par la FDA.³⁰ En plus d'une possible contamination durant la fabrication, du NDMA peut se former à partir de la ranitidine elle-même, en particulier lorsque le médicament est stocké longtemps et/ou à des températures élevées.³¹ Par ailleurs, la question d'une éventuelle formation de NDMA in vivo, survenant après l'ingestion, n'est pas totalement résolue.³² D'autres médicaments (non commercialisés en Suisse) ont récemment été retirés du marché en raison d'une teneur élevée en NDMA, notamment la nizatidine, un autre anti-H₂, et du valsartan de fabrication chinoise.

La prescription d'anti-H₂ a fortement diminué après l'arrivée sur le marché des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Jusqu'en avril 2020, la ranitidine était d'ailleurs le seul anti-H₂ encore enregistré en Suisse. Certains patients ne peuvent toutefois pas être traités par un IPP, par exemple en raison d'une intolérance ou d'une interaction. Dans de tels cas, la famotidine ou la cimétidine, enregistrées dans des pays européens, peuvent être commandées via une pharmacie détenant une autorisation d'importer, sous réserve d'éventuels problèmes d'approvisionnement consécutifs à la demande boostée par le retrait de la ranitidine. D'une façon générale, les médicaments commandés à l'étranger ne sont pas remboursés.

ULIPRISTAL: RETRAIT EN RAISON D'UN RISQUE DE DÉFAILLANCE HÉPATIQUE

Lulipristal (Esmya) est un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone enregistré en Europe en 2012 pour le traitement des fibromyomes utérins symptomatiques. En 2018, la documentation d'une cinquantaine de cas d'atteintes hépatiques attribués à l'ulipristal, dont 17 sévères et 4 ayant nécessité une transplantation hépatique, a conduit à des restrictions d'indication et des recommandations de suivi visant à réduire les risques.^{33,34} Suite à un 5^e cas de défaillance hépatique ayant nécessité une transplantation alors que les mesures préconisées avaient été respectées, l'EMA a finalement retiré l'autorisation de mise sur le marché en raison d'un rapport bénéfice-risque jugé défavorable.³⁵ L'ulipristal n'a jamais été commercialisé pour cette indication aux États-Unis, la FDA ayant refusé l'enregistrement pour des raisons de sécurité.

L'ulipristal en prise unique comme contraception d'urgence (ellaOne) n'est pas associé à un risque d'hépatotoxicité et reste commercialisé.

MÉBUTATE D'INGÉNOLO: RETRAIT EN RAISON D'UN RISQUE PARADOXAL DE CANCERS CUTANÉS

Le mébutate d'ingénole (Picato) a été enregistré pour le traitement topique de la kératose actinique. En 2017 déjà, un doute sur sa sécurité avait été émis sur la base d'une étude dans laquelle des tumeurs cutanées (kératoacanthomes, carcinomes spinocellulaires) avaient été observées dans le groupe mébutate d'ingénole et pas dans le groupe placebo.³⁶

En février 2020, le mébutate d'ingénole a finalement été retiré du marché par l'EMA.³⁷ En effet, dans une étude randomisée, la survenue de cancers cutanés sur les zones traitées, en particulier des carcinomes spinocellulaires, était plus fréquente dans le groupe mébutate d'ingénole que dans le groupe comparateur traité avec l'imiquimod, soit 6,3% (15/240) versus 2% (5/244). L'efficacité du mébutate d'ingénole était par ailleurs inférieure à celle du comparateur.³⁸ D'autres données portant sur la sécurité allaient dans le même sens.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les effets indésirables graves ou inattendus sont à déclarer aux autorités sanitaires suisses (Swissmedic), même s'ils ne sont que suspectés (obligation légale en Suisse, conformément à la Loi sur les Produits Thérapeutiques, art. 59). Les déclarations les plus contributives sont celles qui concernent les effets indésirables à la fois graves et inattendus
- Les déclarations sont à adresser directement à Swissmedic, de préférence par voie électronique en utilisant le portail en ligne ELVIS (Electronic Vigilance System) mis à disposition sur le site de Swissmedic (www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/pharmacovigilance/elvis.html)
- Les Centres régionaux de pharmacovigilance (Services de Pharmacologie clinique des Hôpitaux universitaires de Lausanne, Genève, Berne, Bâle, Zurich et de l'Hôpital de Lugano) collaborent étroitement avec Swissmedic. Ils peuvent également être consultés par les professionnels de la santé pour toute question concernant les médicaments : effet indésirable, interaction, adaptation posologique, pharmacogénétique et monitoring de taux sanguin notamment

1 Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – Final report. N Engl J Med 2020; epub ahead of print.

2 *Pan H, Peto R, Karim QA, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO SOLIDARITY trial results. MedRxiv [En ligne]. 2020. Disponible sur : www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1.full.pdf (consulté le 16/10/2020).

3 Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020;395:1569-78.

4 Montastruc F, Thuriot S, Durrieu G. Hepatic disorders with the use of remdesivir for Coronavirus 2019. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18:2835-6.

5 COVID-19 Drug Interactions. Disponible sur : www.covid19-druginteractions.org/

(consulté le 16/10/2020).

6 Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. N Engl J Med 2019;381:2293-303.

7 Luke DR, Tomaszewski K, Damle B, et al. Review of the basic and clinical pharmacology of sulfobutylether-beta-cyclodextrin (SBECD). J Pharm Sci 2010;99:3291-301.

8 World Health Organization. "Solidari-

ty" clinical trial for COVID-19 treatments. Disponible sur : www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments (consulté le 21/08/2020).

9 Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVid-19 thERApY (RECOVERY) Trial on hydroxychloroquine. Disponible sur :

www.recoverytrial.net/files/hcq-recovery-statement-050620-final-002.pdf (consulté le 21/08/2020).

10 Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020;epub ahead of print.

11 Mahevas M, Tran VT, Roumier M, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ* 2020;369:m1844.

12 Chorin E, Wadhvani L, Magnani S, et al. QT interval prolongation and torsade de pointes in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *Heart Rhythm* 2020;17:1425-33.

13 Bessiere F, Rocchia H, Deliniere A, et al. Assessment of QT intervals in a case series of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection treated with hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin in an intensive care unit. *JAMA Cardiol* 2020;5:1067-9.

14 Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:1036-41.

15 **Marzolini C, Stader F, Stoeckle M, et al. Effect of systemic inflammatory response to SARS-CoV-2 on lopinavir and hydroxychloroquine concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64:e01177-20.

16 *Testa S, Prandoni P, Paoletti O, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *J Thromb Haemost* 2020;18:1320-3.

17 Systemically administered VEGF pathway inhibitors: risk of aneurysm and artery dissection. Disponible sur : www.gov.uk/drug-safety-update/systemically-administered-vegf-pathway-inhibitors-risk-of-aneurysm-and-artery-dissection (consulté le 08/10/2020).

18 Takada M, Yasui T, Oka T, et al. Aortic dissection and cardiac dysfunction emerged coincidentally during the long-term treatment with angiogenesis inhibitors for metastatic renal cell carcinoma. *Int Heart J* 2018;59:1174-9.

19 Oshima Y, Tanimoto T, Yuji K, et al. Association between aortic dissection and systemic exposure of vascular endothelial growth factor pathway inhibitors in the Japanese adverse drug event report database. *Circulation* 2017;135:815-7.

20 Groden PJ, Lee TC, Bhattacharyya S, et al. Lenvatinib-associated cervical artery dissections in a patient with radioiodine-refractory metastatic papillary thyroid carcinoma. *Front Med (Lausanne)* 2018;4:220.

21 Safety Study Of Tofacitinib Versus Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitor In Subjects With Rheumatoid Arthritis. Disponible sur : clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02092467 (consulté le 19/08/2020).

22 Tofacitinib (Xeljanz): new measures to minimise risk of venous thromboembolism and of serious and fatal infections. Disponible sur : www.gov.uk/drug-safety-update/tofacitinib-xeljanz-new-measures-to-minimise-risk-of-venous-thromboembolism-and-of-serious-and-fatal-infections (consulté le 19/08/2020).

23 Taylor PC, Weinblatt ME, Burmesster GR, et al. Cardiovascular safety during treatment with baricitinib in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1042-55.

24 Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Straub L, et al. Association of maternal first-trimester ondansetron use with cardiac malformations and oral clefts in offspring. *JAMA* 2018;320:2429-37.

25 Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Straub L, et al. Intravenous ondansetron in pregnancy and risk of congenital malformations. *JAMA* 2020;323:372-4.

26 Zambelli-Weiner A, Via C, Yuen M, et al. First trimester ondansetron exposure and risk of structural birth defects. *Reprod Toxicol* 2019;83:14-20.

27 Fingolimod (Gilenya): increased risk of congenital malformations; new contraindication during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception. Disponible sur : www.gov.uk/drug-safety-update/fingolimod-gilenya-increased-risk-of-congenital-malformations-new-contraindication-during-pregnancy-and-in-women-of-childbearing-potential-not-using-effective-contraception (consulté le 17/07/2020).

28 Pauliat E, Onken M, Weber-Schoendorfer C, et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fingolimod: a collaborative ENTIS study. *Mult Scler J* 2020;epub ahead of print.

29 Barry B, Erwin AA, Stevens J, et al. Fingolimod rebound : a review of the clinical experience and management considerations. *Neurol Ther* 2019;8:241-50.

30 Laboratory analysis of ranitidine and nizatidine products. Disponible sur : www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/laboratory-tests-ranitidine (consulté le 29/09/2020).

31 FDA Requests Removal of All Ranitidine Products (Zantac) from the Market. Disponible sur : www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-requests-removal-all-ranitidine-products-zantac-market (consulté le 29/09/2020).

32 Zeng T, Mitch WA. Oral intake of ranitidine increases urinary excretion of N-nitrosodimethylamine. *Carcinogenesis* 2016;37:625-34.

33 Abo Loha C, Livio F. Pharmacovigilance. *Rev Med Suisse* 2019;15:92-5.

34 Esmya: new measures to minimise risk of rare but serious liver injury. Disponible sur : www.ema.europa.eu/en/documents/referral/esmya-article-20-procedure-esmya-new-measures-minimise-risk-rare-serious-liver-injury_en-0.pdf (consulté le 30/09/2020).

35 Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 31 August-3 September 2020. Disponible sur : www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-31-august-3-september-2020 (consulté le 30/09/2020).

36 Siegel DM, Tanghetti E, Brody N, et al. Ingenol mebutate 0.06% gel for field treatment of actinic keratosis on 250 cm² of skin on trunk and extremities: a randomized dose-finding trial. *Skin The Journal of Cutaneous Medicine* 2017;1:128-40.

37 Risks of Picato for actinic keratosis outweigh benefits. Disponible sur : www.ema.europa.eu/en/documents/referral/picato-article-20-referral-risks-picato-actinic-keratosis-outweigh-benefits_en.pdf (consulté le 25/09/2020).

38 Risk of Squamous Cell Carcinoma on Skin Areas Treated With Ingenol Mebutate Gel, 0.015% and Imiquimod Cream, 5%. Disponible sur : clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01926496 (consulté le 25/09/2020).

* à lire
** à lire absolutement