

Les ACTUALITÉS en PHARMACO SURVEILLANCE

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

CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9

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

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



L'essentiel

VOS DÉCLARATIONS ET VOS QUESTIONS AU CRPV

Devant une infection bactérienne, évoquer le rôle possible
d'un médicament2
Risques du tramadol, mais pour quel bénéfice ?.....2

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

Corticothérapie en cure courte en pédiatrie.....3
Insuffisance cardiaque et prégabaline chez les sujets âgés ..3
Infarctus du myocarde chez la femme et respect des
contre-indications de la contraception oestro-progestative ..3
Quel risque pour la grossesse en cas de traitement
paternel par méthotrexate ?4

Le « handicap associé aux fluoroquinolones », un effet indésirable
grave et peu connu4
Quel bénéfice clinique de la réduction des prescriptions
inappropriées chez le sujet âgé en soins primaires ?4

ENQUÊTES DE PHARMACOVIGILANCE

Migration de Nexplanon® dans l'artère pulmonaire.....5

EN BREF !

Vaccin SHINGRIX® contre le zona chez le sujet âgé : quel bénéfice ?..5
Attention au risque d'erreur dans la prévention de l'infection à virus
respiratoire syncytial6

INFORMATIONS DE L'ANSM ET DE L'EMA.....6

COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS.....10





Devant une infection bactérienne, évoquer le rôle possible d'un médicament

Il s'agit d'une patiente de 73 ans, diabétique et hypertendue, traitée par metformine 3g/j, dapagliflozine 10mg/j, ezetimibe/simvastatine 10mg/20mg, candésartan 16mg/j, Kardégic® 75mg/j, nébivolol 1,25mg et ésoméprazole 20mg/j, chez qui apparaît une tuméfaction inflammatoire périnéale (au niveau d'une grande lèvre). Elle ne consulte que plusieurs semaines plus tard et devant ce tableau de dermite infectieuse, la gynécologue lui prescrit de la Pyostacine®. Malgré l'antibiothérapie, la lésion continue de s'étendre et elle consulte quelques jours plus tard aux urgences en raison d'un placard inflammatoire avec phlyctène hémorragique qui atteint désormais la racine de la cuisse et la paroi abdominale. Le scanner objective une infiltration de la région périnéale, étendue de la racine de la cuisse jusqu'à l'épine iliaque, avec infiltration faisant suspecter une fasciite nécrosante. La patiente est prise en charge par antibiothérapie et parage chirurgical à deux reprises, la dapagliflozine est alors arrêtée. L'évolution sera favorable avec une plaie toujours en cours de cicatrisation à plus d'un mois de suivi.

Ce « cas d'école » nous conduit à rappeler le profil de sécurité des inhibiteurs du SGLT-2 (glifozines) et les informations devant être données au patient lors de chaque prescription, renouvellement et délivrance. Précisées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), ces informations ont été de rappelées dans une communication de l'ANSM en septembre 2025 « Informer le patient qu'en cas d'apparition de symptômes évocateurs d'infection uro-génitale ou d'abcès périnéal (douleur intense, sensibilité au toucher, érythème ou gonflement de la région génitale ou périnéale, s'accompagnant de fièvre ou d'un malaise), il doit consulter immédiatement un médecin. » En effet, en bloquant l'action du cotransporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT2) impliqué dans la réabsorption tubulaire du glucose, les glifozines provoquent une hypoglycémie par effet glycosurique. Cette glycosurie explique la survenue fréquente d'infections urinaires et génitales, qu'elles soient mycosiques (environ 4% des patients traités) ou bactériennes, plus rares mais plus graves, comme la fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier). Ce cas est également l'occasion de rappeler l'importance du « réflexe iatrogène » qui consiste à évoquer l'étiologie médicamenteuse devant toute nouvelle pathologie ou aggravation d'un état préexistant, cette démarche systématique offre l'opportunité d'identifier plus précocement le médicament potentiellement en cause et de l'arrêter suffisamment tôt.

*Médecine Mal Métaboliques 2020;14(4):331-41
Viginews N°12, CRPV d'Angers et Nantes, décembre 2020.*

Risques du tramadol, mais pour quel bénéfice ?

Ce patient de 70 ans est traité depuis 2 ans pour des douleurs chroniques post-traumatiques d'un membre inférieur par tramadol LP (350mg/j) et pour une anxiété par bromazépam 1.5mg/j. Lors de la consultation il demande que la posologie de tramadol soit majorée, car depuis quelques mois il lui arrive fréquemment d'augmenter le nombre de prises en raison d'une perte d'efficacité avec douleurs en étau associées à des fulgurances. Il décrit également une sensation de mal-être en cas d'oubli d'une prise. Par ailleurs, il a une labilité émotionnelle et une émotivité de plus en plus marquée. Le diagnostic d'accoutumance et de symptôme de sevrage au tramadol est alors évoqué et un sevrage progressif lui est proposé consistant à une décroissance très progressive des doses (tous les 10 jours au minimum).

Utilisé dans le traitement des douleurs modérées et sévères, le tramadol est l'antalgique opioïde le plus prescrit en France. Comme tous les autres opioïdes, il expose à un risque de dépendance. Ce risque existe même lorsqu'il est pris aux doses recommandées et sur une courte période. La dépendance au tramadol peut entraîner des symptômes de sevrage en cas d'arrêt brutal du traitement (ex. agitation, anxiété, insomnie, tremblements, sudation, diarrhée). Cela peut conduire un patient à prolonger la prise de tramadol alors qu'il n'a plus de douleur ou que celle-ci est d'intensité légère. L'évaluation de ce risque paraît d'autant plus importante que l'intérêt clinique du tramadol vient d'être remis en cause par une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés (ERC) contre placebo. L'objectif de cette étude était d'évaluer les bénéfices et les risques du tramadol chez les adultes souffrant de douleurs chroniques tout type confondu, dans la mesure où son évaluation initiale était limitée à certaines indications spécifiques (douleur neuropathique, arthrose). Les 19 ERC contre placebo inclus ont totalisé 6506 patients, chez qui la douleur était évaluée par échelle visuelle analogique (EVA) ou échelle de notation numérique (NRS). L'efficacité du tramadol dans la douleur chronique était significative, mais très modeste, mesurée à -0,93 points [IC97,5% différence moyenne sur l'échelle NRS -1,26 ; -0,60] avec une taille de l'effet inférieure à la différence cliniquement pertinente prédéfinie (de 1 point). En revanche, le tramadol doublait le risque d'événement indésirable (Evi) grave avec un OR à 2,13 [IC95%, 1,29 ; 3,51] représentant un total de 18 Evi supplémentaires/1000 patients traités. Le profil de sécurité du tramadol est donc à mettre en regard d'un effet antalgique très modeste dans la douleur chronique.

Barakji JA. BMJ Evidence-Based Medicine. 2025 Oct 7: bmjebm-2025-114101. doi: 10.1136/bmjebm-2025-114101



ISSN : 2610-4512

Directeur de publication : AP. Jonville-Béra (CRPV Tours)

Rédacteurs : AP. Jonville-Béra, B. Largeau, F. Beau-Salinas, EM. Thillard, C. Simon, A. Maurier, MS. Agier, C. Hleihel-Pou (CRPV Tours)

Relecteurs : AP. Jonville-Béra, EM Thillard, A. Maurier, B. Largeau, F. Beau-Salinas (CRPV Tours)

Conception graphique : BC PRINT - La Ville aux Dames (37) - contact@bcprint.fr - www.bcprint.fr

Dépôt légal : Décembre 2025

Bulletin en ligne : www.pharmacovigilance-tours.fr

Impression : Gibert Clarey Imprimeurs - Indre-et-Loire (37) - Tiré à 1100 exemplaires et distribué gratuitement aux professionnels des établissements de santé du Cher, de l'Indre et Loire, du Loir et Cher, du Loiret, de l'Eure et Loir et de l'Indre.



Quels risques d'une corticothérapie en cure courte en pédiatrie ?

La cure courte de corticoïde est utilisée dans la prise en charge de plusieurs pathologies aiguës pédiatriques, mais les données sur le risque et le type d'effets indésirables (EI) spécifiques à cette utilisation sont limitées. L'objectif de cette étude était de quantifier les risques associés à l'utilisation à court terme (≤ 14 jours) de corticoïdes systémiques chez les enfants et les adolescents (1 à 18 ans) par une revue systématique couplée à une méta-analyse de la littérature. Les 45 essais ERC (contre placebo ou soins standards) ont inclus un total de 6470 enfants d'âge moyen $5,6 \pm 3,6$ ans dont 58% de garçons et la majorité (71%) des essais concernait une prise en charge hospitalière. Les principaux corticoïdes utilisés étaient la dexaméthasone, la méthylprednisolone ou la prednisolone et les indications aussi variées que certaines méningites bactériennes, pneumopathies, le syndrome de Kawasaki, la drépanocytose ou l'otite moyenne aiguë. La corticothérapie était administrée par voie orale dans 40% per os et la durée médiane de traitement était de 3 jours [IIQ, 1-5]. L'analyse portait sur tous les Evl rapportés dans au moins 2 essais cliniques, soit 36 Evl différents. Comparativement à l'absence de corticothérapie, les corticostéroïdes n'étaient pas associés à une incidence plus élevée d'Evl grave (-1 EI/ 1000 patients [-9 ; +7]), d'Evl entraînant l'arrêt du traitement (+4/1000 [-3 ; +11]), ou de modification du comportement (+8/1000 patients [-5 ; + 21]). En revanche, les corticoïdes étaient associés à une incidence plus élevée d'hyperglycémie (+38/1000 patients [11 ; 64]), de troubles du sommeil (+15/1000 patients [1 ; 28]) et de saignements gastro-intestinaux (+ 13 /1000 patients [3 ; 23]). A noter que pour la toxicité digestive, il s'agissait le plus souvent d'Evl non graves, et que cette estimation a été faite à partir d'essais cliniques ayant une moindre qualité méthodologique que pour les autres événements d'intérêt. Les auteurs concluent que les risques associés à une corticothérapie cure courte chez l'enfant sont dominés par l'hyperglycémie et les troubles du sommeil d'hyperglycémie, et que le risque de toxicité digestive devra être confirmé par de nouvelles études.

Lima JP. JAMA Network Open. 2025;8(9):e2534953. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.34953

Risque majoré d'insuffisance cardiaque chez les sujets âgés traités par prégabaline comparativement à la gabapentine

Les gabapentinoïdes, largement prescrits dans la prise en charge des douleurs chroniques, diffèrent par leur caractéristique pharmacocinétique et leur affinité pour la sous-unité $\alpha_2\delta$ des canaux calciques dépendant du voltage. La prégabaline a une puissance pharmacologique supérieure à la gabapentine et possède par ailleurs une pharmacocinétique linéaire. Dans une étude de cohorte portant sur 246 237 bénéficiaires du Medicare âgés de 65 à 89 ans, sans antécédent d'insuffisance cardiaque, Park et al. ont évalué si l'initiation de la prégabaline exposait à un surrisque d'insuffisance cardiaque comparativement à la gabapentine. L'étude a retrouvé un excès de risque significatif d'hospitalisation ou de passage aux urgences pour insuffisance cardiaque chez les utilisateurs incidents de prégabaline : 18,2 vs 12,5 pour 1 000 personnes-années, soit un HR ajusté de 1,48 (IC95% 1,19-1,77). Le surrisque était encore plus marqué chez les patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire préexistante (aHR 1,85 ; IC95% 1,38-2,47). La mortalité globale était numériquement plus élevée chez les patients traités par prégabaline avec un aHR à 1,26 (IC95% 0,95-1,76). Ces données invitent à évaluer précisément la balance bénéfice-risque de l'instauration d'un traitement par gabapentinoïdes, en particulier chez les sujets âgés ou porteurs de comorbidités cardiovasculaires. Elles sont cohérentes avec les recommandations françaises de prise charge des douleurs neuropathiques (SFETD, 2020) qui ont relayé la prégabaline en seconde intention, après l'échec d'un traitement par IRSNA, antidépresseurs tricycliques ou de gabapentine.

Lorsque l'utilisation d'un gabapentinoïde est cliniquement justifiée, la gabapentine doit être privilégiée, notamment chez les sujets âgés ou porteurs d'antécédents cardiovasculaires. Une surveillance attentive de tout signe d'insuffisance cardiaque est recommandée. À noter que les gabapentinoïdes peuvent provoquer des œdèmes périphériques non cardiogéniques chez 5 à 15% des patients, ce qui peut compliquer la détection précoce d'une insuffisance cardiaque débutante.

Park, JAMA Netw Open 2025 - PMID: 40748640 - Largeau, Biomed Pharmacother 2022 - PMID: 35303569 - Moisset, Rev Neurol (Paris) 2020 - PMID: 32276788

Infarctus du myocarde chez les femmes de moins de 50 ans : importance du respect des contre-indications à la contraception oestro-progestative

L'étude française WAMIF a inclus 260 femmes âgées de moins de 50 ans hospitalisées pour infarctus du myocarde (IDM) afin d'évaluer le poids des facteurs de risque cardiovasculaire et de décrire l'utilisation de la contraception hormonale. Parmi ces patientes, 17% (43/260) utilisaient une contraception oestroprogestative (COP), 27% (70/260) une contraception microprogestative, et 57% (147/260) aucune contraception hormonale. Les résultats montrent que 86% (37/43) des utilisatrices de COP hospitalisées pour IDM présentaient entre deux et sept facteurs de risque cardiovasculaire, dont les plus fréquents étaient un tabagisme actif (81%), une obésité (26%), une hypertension (19%), une dyslipidémie (19%) et un diabète (7%).

Ces résultats suggèrent qu'une part substantielle de ces IDM auraient pu être évités si les contre-indications avaient été respectées. Certaines caractéristiques étaient davantage associées au risque de cumuler plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires chez les utilisatrices de COP, en particulier la précarité ou les antécédents de grossesses compliquées.

Pour la pratique, cette étude rappelle l'importance d'un dépistage systématique et répété des facteurs de risque cardiovasculaire avant la prescription d'une COP et au cours du suivi, ces facteurs pouvant s'accumuler au fil du temps, en particulier chez les femmes en situation de vulnérabilité sociale. Elle souligne également la nécessité de renforcer la lutte contre le tabagisme, un des principaux facteurs de risque modifiables de l'IDM chez la femme jeune.

Gompel, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2025 - PMID: 40651196

Quel risque pour la grossesse en cas de traitement paternel par méthotrexate ?

Les recommandations conseillent l'arrêt du méthotrexate au moins trois mois avant la conception chez les hommes et 6 mois chez les femmes. Si les données sont plus nombreuses en cas d'exposition maternelle en période préconceptionnelle, peu de données cliniques étaient disponibles sur les conséquences potentielles d'un traitement paternel par méthotrexate. En effet, les risques redoutés d'une exposition paternelle sont en lien avec des effets génotoxiques sur les spermatozoïdes et dans une moindre mesure en lien son passage théorique dans la circulation maternelle via le liquide séminal. Cette méta-analyse a inclus 7 études observationnelles (cohorte, cas-témoins) ayant évalué les conséquences (malformations congénitales majeures, prématurité, mortinaissance) d'une exposition paternelle au méthotrexate pendant la période préconceptionnelle ou conceptionnelle par rapport au groupe contrôle non exposé.

L'étude a conclu à l'absence d'augmentation du risque de malformations congénitales majeures (aOR 1,00 [0,62–1,61]), de mortinaissance (OR 0,85 [0,11–6,45]) et de prématurité (OR 0,95 [0,59–1,53] %). Dans l'analyse des données non comparatives (rapports de cas, séries de cas), aucun profil de toxicité en lien avec des malformations récurrentes n'a été identifié. En outre, une récente étude menée par Perez-Garcia et al. a montré que dans une cohorte de 45 patients dont 20 traités par méthotrexate il n'y avait pas d'excrétion cliniquement pertinente de méthotrexate dans le liquide séminal, ce qui est également une donnée rassurante. Ces données sont insuffisantes pour remettre en cause l'arrêt d'un traitement paternel par méthotrexate au moins 3 mois avant la conception, mais permettent d'être rassurant lorsqu'une grossesse a débuté alors que le traitement paternel par méthotrexate était poursuivi.

Uysal N. *Birth Defects Research*, 2025; 117:e2542 <https://doi.org/10.1002/bdr2.2542>

Perez-Garcia, LF. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;82,8: 1068–75. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-224032>.

Le « handicap associé aux fluoroquinolones », un effet indésirable grave et peu connu

Le Centre Suisse de Pharmacovigilance alerte sur cet EI encore insuffisamment connu en rapportant le cas d'une jeune femme traitée par lévofloxacine. Elle a développé un tableau associant des symptômes neuropsychiatriques aigus (confusion, idées suicidaires) suivis d'une symptomatologie chronique et invalidante affectant plusieurs organes, avec altération profonde de la qualité de vie et incapacité de travail, correspondant au syndrome dénommé « handicap associé aux fluoroquinolones » (FQAD pour fluoroquinolone-associated disability). Chez cette patiente, les symptômes persistent plus de neuf mois après l'arrêt du traitement par fluoroquinolone. Un autre cas récent a fait l'objet d'une publication et concerne un patient de 41 ans qui a consulté pour apparition brutale de paresthésies au niveau des quatre membres, deux jours après le début d'un traitement par ciprofloxacine pour épидидymite, le conduisant à arrêter le traitement. La douleur était cotée à 8/10 dans tous les membres. L'examen neurologique était normal, y compris le testing de la sensibilité. Au cours des trois mois suivants, les symptômes se sont aggravés, avec des plaintes à type de fatigue chronique, de douleurs cervicales et dorsales, de vertiges et de faiblesse musculaire. De nombreux examens ont été réalisés (IRM du rachis cervicale IRM cérébrale, angio-scanner tête et du cou) tous normaux. Au cours des huit mois suivants, une détérioration significative de ses activités de la vie quotidienne se sont installées et malgré la consultation de plusieurs spécialistes (dont neurologue et rhumatologue) aucun diagnostic n'a pu être posé. Ces cas illustrent une complication rare et encore peu connue des fluoroquinolones, connue sous le nom de « handicap associé aux fluoroquinolones », dont les critères diagnostics ne sont pas formellement définis à ce jour et qui associe au moins 2 types d'atteinte (neurologique, musculosquelettique, psychiatrique et/ou cardiovasculaire) pendant au moins 30 jours après l'arrêt d'une fluoroquinolone, associée à un handicap. Cette pathologie régresse le plus souvent après plusieurs mois à années d'évolution. Le mécanisme n'est pas connu, mais la durée prolongée des symptômes pourrait être liée à des dommages oxydatifs induits par les fluoroquinolones sur l'ADN mitochondrial, entraînant l'accumulation de protéines anormales. Des études visant à mieux définir cette pathologie et à comprendre son mécanisme de survenue sont indispensables afin d'envisager des options thérapeutiques. Ce type d'atteinte prolongée et très invalidante a conduit la FDA et l'EMA à restreindre drastiquement les indications des fluoroquinolones depuis 2016. Cependant, même si la consommation française des fluoroquinolones a diminué de 50% entre 2014 et 2023 elle reste encore plus élevée que dans de nombreux autres pays européens, ce qui est problématique tant pour la protection des patients que pour l'impact sur l'écologie bactérienne.

Barakji JA. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 2025 Oct 7; [bmjebm-2025-114101](https://doi.org/10.1136/bmjebm-2025-114101). doi: 10.1136/bmjebm-2025-114101

Déprescription chez le sujet âgé en soins primaires : réduction des prescriptions potentiellement inappropriées sans bénéfice clinique démontré à ce stade

Les patients âgés polymorbides sont fréquemment exposés à de nombreux médicaments, sources d'interactions médicamenteuses potentielles et d'un risque théoriquement accru d'EI, tant en fréquence qu'en gravité. Ce postulat conduit logiquement à considérer que toute intervention visant à réduire les prescriptions potentiellement inappropriées devrait réduire le poids des pathologies médicamenteuses. Toutefois, les données disponibles sont contradictoires et le bénéfice attendu de ces interventions demeure difficile à quantifier. Afin de répondre à cette question, Persaud et al. ont réalisé une revue systématique suivie d'une méta-analyse des ERC contre soins courants ayant évalué des interventions de déprescription en soins primaires chez des patients de 65 ans et plus. Au total, 118 essais, incluant 417 412 patients, ont été retenus, dont 79% concernaient des patients ambulatoires. Les interventions évaluées ont permis une réduction significative du nombre de médicaments prescrits, avec une différence moyenne standardisée (SMD) de -0,25 [IC95% -0,38 à -0,13], correspondant à environ 0,5 médicament en moins par patient. En revanche, aucune différence significative n'était observée sur les critères d'évaluation cliniques en particulier sur l'incidence des EI médicamenteux non graves (RR, 0,92 [IC95%, 0,58-1,46]), sur la différence de moyenne standardisée du nombre de chute avec blessures (0,01 [IC95% -0,12 à 0,14]/100 patients), sur celle du nombre de consultations médicales (0,02 [IC95%, -0,02 à 0,07]), sur l'incidence des admission aux urgences (RR, 1,02 [IC95%, 0,96-1,08]), des hospitalisations (RR, 0,95 [IC95%, 0,89-1,02]) et de la mortalité toutes causes (RR, 0,94 [IC95%, 0,85-1,04]).

Ces résultats suggèrent que, dans des conditions contrôlées, les stratégies de déprescription permettent de réduire modestement la charge médicamenteuse sans effet délétère démontré sur la santé des patients. En revanche, aucune preuve formelle ne permet à ce jour de conclure à un bénéfice clinique tangible, en termes de réduction des chutes, des EI, des hospitalisations ou de la mortalité à l'échelle populationnelle. L'importante hétérogénéité des interventions, des populations et des critères d'évaluation pourrait en partie expliquer ces résultats.

Ainsi, dans contexte contraint par des réalités budgétaires, le déploiement d'une intervention, aussi pertinente puisse-t-elle paraître, nécessite une évaluation rigoureuse et une quantification de son bénéfice clinique et organisationnel, sans lesquelles il paraît difficile de justifier son implémentation prioritaire par rapport à d'autres stratégies de santé publique.

Persaud N. *JAMA Network Open*, 8(6), e2517965-e2517965. *JAMA Network Open*. 2025;8(6):e2517965.

ENQUÊTES DE PHARMACOVIGILANCE

• C. Simon • AP. Jonville-Béra



Enquête nationale de pharmacovigilance relative à Nexplanon® (migration dans l'artère pulmonaire et interactions)

Nexplanon® implant contraceptif contenant de l'étonogestrel, fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance depuis 2002. Les objectifs de ce dernier rapport étaient d'évaluer l'impact des mesures de réduction du risque mises en œuvre début 2020 (rappel sur le nouveau site d'insertion en regard du triceps, vérification régulière de la présence de l'implant par la palpation...), afin de diminuer le risque de migration de l'implant dans l'artère pulmonaire et du risque de grossesse secondaire à une interaction médicamenteuse. Tous les cas de migration dans l'artère pulmonaire ou ses branches, et de grossesses notifiées en France aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance ou à la firme entre le 1er janvier 2022 et le 31 décembre 2023 ont été analysés. Depuis le dernier rapport, 14 nouveaux cas de migration de l'implant dans l'artère pulmonaire ou ses branches ont été notifiés (soit un total de 68 cas en France). La migration était découverte en raison d'un implant non palpable (63%), d'une demande de retrait de l'implant (25%) ou devant des douleurs thoraciques (12%). Le diagnostic de migration était porté plus d'un an après la pose dans plus de la moitié des cas (63%). Lorsque la prise en charge est connue (86%), 3 (25%) implants ont pu être retirés dont 1 (33%) par voie endovasculaire et 2 (67%) par thoracotomie. Neuf (75%) implants sont restés en place, dont 2 (22%) en raison de l'échec du retrait par voie endovasculaire. Chez au moins 2 (14%) femmes, il existait une endothélialisation de l'implant expliquant l'échec de retrait par voie endovasculaire

et la nécessité de recours à la thoracotomie. Dans certains cas, il a été décidé de laisser l'implant en place du fait des risques liés à la procédure de retrait, et ce alors que certaines femmes avaient un désir de grossesse. La comparaison des taux de notifications entre la période du rapport (2022- 2023) et les périodes antérieures (2013-2021) suite aux dernières mesures de réduction du risque, montre une réduction par environ 3 fois du nombre de cas notifiés 2020 (0.73 [0.29-1.50] versus 2.60 [1.89-3.49]/100 000 implants), ce qui est en faveur d'un impact positif de ces dernières. La palpation occasionnelle de l'implant semble une mesure efficace pour détecter les migrations, l'implant non palpable étant un motif plus fréquent de découverte de la migration. Cependant, dans la mesure où le retrait de l'implant est d'autant plus difficile que la découverte de la migration est faite tardivement, il semble important de rappeler également les signes d'appel de migration, en particulier les manifestations respiratoires.

Par ailleurs, 3 grossesses secondaires à une interaction ont été identifiées, toutes « évitables » car survenues avec un inducteur enzymatique (carbamazépine, phénytoïne, rifampicine).

L'ANSM a publié des recommandations de prise en charge des patientes dont l'implant a migré dans l'artère pulmonaire, élaborées conjointement avec le Conseil national professionnel de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire, la Société Française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire, et le Centre Régional de Pharmacovigilance de Tours.

<https://ansm.sante.fr/actualites/migration-de-limplant-contraceptif-nexplanon-dans-lartere-pulmonaire-bilan-et-nouvelles-recommandations>

EN BREF

• AP. Jonville-Béra • F. Beau-Salinas



Vaccin SHINGRIX® contre le zona chez le sujet âgé : quel bénéfice ?

Ce vaccin recombinant avec adjuvant, s'administre en 2 injections à 2 mois d'intervalle. Il n'est pas obligatoire, mais est « recommandé » dès 18 ans chez les adultes à risque de zona (immunodéprimés) et chez les adultes immunocompétents de 65 ans et plus. Nous relayons ici l'avis du Collège National Des Généralistes Enseignants (CNGE) publié le 11 juin dernier, qui a réalisé une synthèse des données d'efficacité et a construit un outil d'aide à la décision afin de fournir des informations factuelles aux professionnels de santé de premier recours, à partir des données des essais cliniques. Ainsi, « Pour les patients âgés ≥ 70 ans immunocompétents, il faut vacciner 34 sujets (IC95 % = 29-39) pour éviter la survenue d'un zona dans les 3,7 années suivant l'intervention et 293 sujets (IC95 % = 203-526) pour éviter la survenue d'une douleur post-zostérienne (résultat exploratoire) dans le même délai suivant l'intervention. Si ces éléments peuvent aider les soignants et les personnes à décider pour la protection individuelle du zona, plusieurs limites sont à relever : 1/ L'absence d'essai spécifique sur les populations ciblées par la recommandation de la HAS, en particulier celles âgées ≥ 18 ans avec facteur de risque. Le choix de débiter à 65 ans ne correspondant pas exactement aux catégories d'âges étudiées (50, 60 et 70 ans) 2/ L'absence d'étude

convaincante sur l'impact médico-économique national 3/ Le manque de données sur l'impact de la vaccination sur la qualité de vie 4/ Le manque de données sur les sujets ayant déjà eu un zona ou ayant reçu une vaccination par Zostavax®. A partir des résultats cliniques, le Conseil scientifique s'interroge sur la pertinence de la recommandation du vaccin chez tous les sujets > 65 ans immunocompétents, quel que soit leur état de santé, leurs facteurs de risques et comorbidités. En l'absence d'étude nationale convaincante sur l'impact médico-économique et compte tenu du prix élevé et de la cible très large, le conseil scientifique du CNGE s'interroge sur le rapport coût/efficacité de cette vaccination et sur l'importance de l'enveloppe budgétaire qui y est dédiée. Ces interrogations sont également soulevées par le Centre fédéral d'expertise des soins de santé Belges qui a considéré que l'équilibre coût/efficacité était négatif au prix actuel du vaccin, avec toutes les limites d'un système de santé et d'un contexte différent du système Français ».

Concernant les effets indésirables observés avec Shingrix®, nous ferons un point spécifique sur son profil de sécurité dans notre prochain bulletin, dans la mesure où il fait actuellement l'objet d'une enquête de pharmacovigilance.


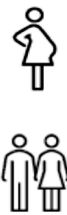
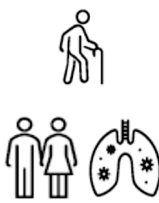
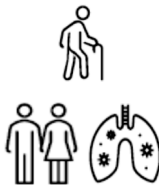
https://www.cnge.fr/wp-content/uploads/2025/06/250609-Vaccin_Zona-VBDD.pdf

Attention au risque d'erreur dans la prévention de l'infection à VRS

La prévention contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) est désormais possible par plusieurs médicaments. Cependant, le mécanisme d'action et les populations cibles de ces médicaments sont différents et ils ne sont pas tous interchangeables.

Des cas d'erreur (de prescription ou de délivrance) sont rapportés, en particulier entre l'anticorps monoclonal (Beyfortus®) et le vaccin (Abrysvo® et Arexvy®).

Le tableau ci-dessous précise pour chaque spécialité les indications et la population cible (*) :

Spécialité	Résumé des indications, population cible (selon RCP)		Posologie	Avis HAS
Beyfortus® (nirsevimab) Anticorps monoclonal Voie IM	Immunisation passive : - des nouveau-nés et nourrissons au cours de leur 1 ^{ère} saison de circulation du VRS si mère non vaccinée - des enfants à risque accru de maladie à VRS jusqu'à l'âge de 2 ans au cours de leur 2 ^{ème} saison de circulation du VRS		1 dose unique : • 50 mg si < 5 kg • 100 mg si ≥ 5 kg 1 dose unique de 200 mg en 2 injections (2x100 mg sur des sites différents)	Y compris si prématuré ou naissance <14 jours après la vaccination maternelle
Abrysvo® Vaccin bivalent recombinant sans adjuvant voie IM	- Vaccination de la femme enceinte entre 24 et 36 SA (pour immunisation passive du nourrisson à naître) - Vaccination des adultes ≥ 18 ans pour la prévention de la maladie des voies respiratoires basses causées par le VRS		1 dose unique 1 dose unique	Entre 32 et 36 SA, en amont et jusqu'à la fin de la période épidémique
Arexvy® Vaccin recombinant avec adjuvant Voie IM	- Vaccination des adultes ≥ 60 ans - Vaccination des adultes de 50 à 59 ans à risque accru de maladie à VRS		1 dose unique 1 dose unique	Vaccination saisonnière • chez ≥ 75 ans • chez ≥ 65 ans si pathologies chroniques respiratoires (BPCO) ou cardiaques (insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser en cas d'infection à VRS
mResvia® (non encore commercialisé) Vaccin à ARNm Voie IM	- Vaccination des adultes ≥ 60 ans - Vaccination des adultes de 18 à 59 ans à risque accru de maladie à VRS		1 dose unique 1 dose unique	

(*)D'après les informations de l'ANSM (Dossier thématique - Bien utiliser les traitements de prévention - ANSM) et de l'AFMPS (agence fédérale belge des médicaments et des produits de santé : Immunisation contre le VRS : choisir le bon produit | AFMPS), novembre 2025.

Informations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et de l'Agence Européenne du Médicament (EMA)

• F. Beau-Salinas • AP. Jonville-Béra

ANSM - Juillet 2025

TANOREN® 0,5 mg/mL (noradrénaline)

Risque d'erreurs avec les autres spécialités à base de noradrénaline

TANOREN® 5 mg/mL (noradrénaline) en solution à diluer est indiqué chez les adultes dans la restauration et le maintien de la pression artérielle péri-opératoire après une hypotension in-

duite par rachianesthésie ou anesthésie générale. Cette spécialité est différente des autres produits à base de tartrate de noradrénaline actuellement disponibles sur le marché. **En effet, TANOREN® 5 mg/mL étant FAIBLEMENT CONCENTREE après dilution, cette spécialité n'est pas adaptée aux situations de soins critiques (traitement d'urgence du collapsus) pour lesquelles d'autres dosages plus concentrés à diluer ou prêts à l'emploi existent.**

Spécialité	NORADRENALINE (TARTRATE) RENAUDIN 0,5 mg/mL, solution pour perfusion	NORADRENALINE RENAUDIN 2 mg/mL SANS CONSERVATEUR, solution à diluer pour perfusion	TANOREN 0,5 mg/mL, solution à diluer pour solution injectable/ pour perfusion
Présentation(s) disponible(s)	Flacon de 50 mL Boîte de 12 flacons	Ampoule de 4 mL et 8 mL Boîte de 10 ampoules	Ampoule de 2 mL Boîte de 10 ampoules
Quantité totale en noradrénaline tartrate par unité	25 mg	Ampoule de 4 mL : 8 mg Ampoule de 8 mL : 16 mg	1 mg
Quantité totale en noradrénaline base par unité	12,5 mg	Ampoule de 4 mL : 4 mg Ampoule de 8 mL : 8 mg	0,5 mg
Modalités d'utilisation	Pas de dilution (solution prête à l'emploi)	Dilution OBLIGATOIRE avant administration	Dilution OBLIGATOIRE avant administration
Indications	En perfusion intraveineuse : <ul style="list-style-type: none"> dans le traitement d'urgence du collapsus et pour la restauration et maintien de la pression artérielle. En irrigation locale gastrique : <ul style="list-style-type: none"> dans le traitement des hémorragies digestives, en complément des traitements habituels (inhibiteurs des récepteurs H₂, des pompes à protons ; sclérose endoscopique). 		Restauration et maintien de la pression artérielle péri-opératoire après une hypotension induite par rachianesthésie ou anesthésie générale. (non adapté au traitement des urgences hypotensives)

Produits de contraste iodés : Réactions cutanées d'hypersensibilité retardée

L'ANSM rappelle que des réactions cutanées d'hypersensibilité retardée (HSR) peuvent survenir avec les produits de contraste iodés (PCI*). Ces éruptions se distinguent des réactions allergiques immédiates au PCI, par le type de manifestations (le plus souvent éruption maculo-papuleuse non grave) et surtout par leur survenue retardée (délai de >1 h à plusieurs jours) donc à distance de l'injection du PCI. Elles guérissent en une à plusieurs semaines.

Plus rarement, une HSR plus sévère et parfois mortelle, à type de DRESS, de PEAG, de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell, peut survenir, en particulier en cas d'éruption retardée antérieure avec PCI.

L'ANSM informe que :

- Avant de prescrire une imagerie avec administration d'un PCI :

- vérifier l'absence d'antécédent d'allergie ou de réaction antérieure à un PCI.
- informer le patient du risque rare d'HSR pouvant survenir à distance de l'administration d'un PCI.

- Lors de la réalisation de l'imagerie :

- renseigner le nom du PCI administré et le numéro de lot sur le compte rendu de radiologie pour tracer dans le dossier l'historique des expositions à des PCI.

- En cas de survenue d'une réaction cutanée, quelle que soit sa sévérité, d'un prurit, ...possiblement liés à un PCI :

- programmer un bilan allergologique qui permettra de confirmer le rôle du PCI et la nature allergique (immédiate ou retardée) de la réaction, et de sécuriser les procédures radiologiques ultérieures (définir le ou les PCI contre indiqués et ceux autorisés).
- informer le patient qu'avant chaque examen il devra prévenir le radiologue de son antécédent de réaction avec un PCI.

* Les produits de contraste iodés impliqués dans les réactions cutanées d'hypersensibilité retardée sont notamment les suivants : iodixanol (Visipaque®), iohexol (Omnipaque®), iomeprol (Iomeron®), iopamidol (Iopamiron®), iopromide (Ultravist®), ioversol (Optiject®, Optiray®), Iobitridol (Xenetix®). Des réactions croisées ont été observées avec tous les PCI, mais principalement entre l'iohexol et l'iodixanol.

ANSM - Septembre 2025

Agilus® (dantrolène 120 mg) et Dantrium® (dantrolène 20 mg) : Risque d'erreur médicamenteuse

Agilus® 120 mg vise à remplacer Dantrium® intraveineux 20 mg dont l'arrêt de commercialisation est prévu pour fin 2025. En accord avec l'ANSM, Norgine SAS communique au sujet d'un risque d'erreur médicamenteuse lié à la possible coexistence dans un même établissement des deux spécialités à base de dantrolène :

- **Dantrium® IV (20 mg de dantrolène)**, lyophilisat pour préparation injectable
- **Agilus® 120 mg (120mg de dantrolène)**, poudre pour solution injectable.

Agilus® 120 mg présente un dosage **6 fois plus élevé en dantrolène** que Dantrium® intraveineux (20 mg).

Il existe un risque de surdosage grave en cas d'utilisation d'Agilus® à la place de Dantrium® intraveineux. Le surdosage en dantrolène peut entraîner une faiblesse musculaire sévère accompagnée d'une dépression respiratoire. Il n'existe pas d'antidote spécifique du dantrolène.

Principales recommandations : Si ces deux médicaments coexistent dans le même, établissement, il est recommandé :

- De les stocker dans des endroits différents,
- De ne pas utiliser Agilus® et Dantrium® intraveineux pour un même patient, l'efficacité et la sécurité d'une utilisation combinée n'ayant pas été étudiées.

Par ailleurs, les **modalités de reconstitution de ces deux médicaments étant différentes**, Il est recommandé d'élaborer et de mettre à disposition de l'équipe soignante un document, basé sur le RCP, détaillant les étapes de reconstitution correspondant à Agilus® 120 mg et de proposer une formation des professionnels de santé concernés.

Clozapine (Leponex® et génériques) et risque d'agranulocytose : nouvelles recommandations

La clozapine augmente le risque de neutropénie et d'agranulocytose. De nouvelles données ont permis une actualisation des recommandations de traitement et de surveillance de la NFS.

- Désormais :
- **Le traitement peut être institué si les PNN sont $\geq 1500/\text{mm}^3$** (ou en cas de neutropénie bénigne ethnique (NBE) confirmée $\geq 1000/\text{mm}^3$).
 - La surveillance des leucocytes n'est plus nécessaire, celle des PNN est suffisante, avec des **seuils de PNN et une conduite à tenir modifiés** (cf. tableau ci-contre).
 - Il faut rappeler au patient à chaque consultation de **consulter immédiatement son médecin en cas de signes ou symptômes d'infection**. Le cas échéant, une mesure des PNN doit être réalisée immédiatement.
 - Une surveillance supplémentaire des PNN peut être envisagée chez les personnes âgées ou avec un traitement concomitant par de l'acide valproïque, en particulier à l'initiation du traitement en raison du risque majoré de neutropénie.

Nouvelles modalités de surveillance des PNN et conduite à tenir au cours du traitement/clozapine :

Période de traitement		Fréquence de NFS	En cas de neutropénie pendant le traitement	
			Légère PNN 1000-1500/ mm^3 (si NBE 500-1000/ mm^3)	Modérée/ sévère <1000/ mm^3 (si NBE <500/ mm^3)
18 premières semaines de traitement		1 fois/semaine	Poursuite du traitement et surveillance rapprochée.	Arrêt immédiat de la clozapine avec surveillance des patients chaque semaine pendant 4 semaines. Ne jamais reprendre la clozapine.
34 semaines suivantes (soit jusqu'à 1 an)		1 fois/mois		
2 ^{ème} année (si pas de neutropénie au cours de la 1 ^{ère} année)		1 fois/12 semaines		
Années suivantes (si pas de neutropénie au cours des 2 premières années)		1 fois/an	Si stabilisation et/ou disparition par la suite, surveillance mensuelle des PNN tout au long du traitement.	
Reprise de la clozapine après interruption pour raisons non hématologiques	Patients stables (≥ 2 ans de traitement) n'ayant pas présenté de neutropénie	Reprendre le schéma de surveillance antérieur (1 fois/an) quelle que soit la durée d'interruption		
	Patients ayant déjà présenté une neutropénie ou ayant eu un traitement de durée plus courte (18 semaines à 2 ans)	Si arrêt de traitement ≥ 3 j mais < 4 semaines		
		Si arrêt de traitement ≥ 4 semaines		
		Surveillance plus étroite		
		Surveillance 1 fois/semaine + titration		

Gliflozines*: Prévenir les risques d'acidocétose diabétique et de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale)

Le dernier rapport de pharmacovigilance sur le suivi des gliflozines (dapagliflozine, empagliflozine et canagliflozine) en France (2020-2024) fait état de 197 cas d'acidocétose diabétique, 70 cas de gangrène de Fournier et 46 cas d'amputation des extrémités. **Ce bilan conduit l'ANSM à rappeler aux professionnels de santé qu'ils doivent informer les patients de ces risques et des symptômes évocateurs afin qu'ils consultent immédiatement.**

• Risque d'acidocétose :

- **Informez le patient qu'en cas d'apparition de symptômes évocateurs d'acidose métabolique** (nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif intense, difficulté à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence), **il doit consulter immédiatement un médecin**
- En cas de symptôme évocateur d'acidose métabolique :
 - > rechercher une acidocétose, indépendamment de la glycémie.
 - > Stopper immédiatement la gliflozine
 - > après guérison, la reprise d'une gliflozine n'est pas recommandée sauf si un autre facteur déclenchant a pu être clairement identifié et corrigé.
- En cas d'hospitalisation pour intervention chirurgicale lourde ou pathologie médicale aiguë grave
 - > stopper la gliflozine. La reprise pourra être envisagée quand les taux de corps cétoniques seront normaux et après stabilisation de l'état du patient.

• Risque de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante du périnée)

- **Informez le patient qu'en cas d'apparition de symptômes évocateurs d'infection uro-génitale ou d'abcès périnéal** (douleur intense, sensibilité au toucher, érythème ou gonflement de la région génitale ou périnéale, s'accompagnant de fièvre ou d'un malaise), **il doit consulter immédiatement un médecin**
- Si une gangrène de Fournier est suspectée, il faut stopper la gliflozine et instaurer rapidement des antibiotiques et un débridement chirurgical.

**Invokana® (canagliflozine), Forxiga® (dapagliflozine), Xigduo® (dapagliflozine + metformine), Jardiance® (empagliflozine), Synjardy® (empagliflozine + metformine)*

Finastéride et dutastéride : nouvelles mesures pour réduire le risque d'idées suicidaires

Le risque de certains troubles psychiatriques (troubles de l'humeur, anxiété, humeur dépressive et plus rarement pensées suicidaires) et de troubles de la fonction sexuelle au cours d'un traitement par finastéride et dutastéride, inhibiteurs de la 5 alpha réductase, est connu depuis plusieurs années. A la suite d'une réévaluation récente par l'agence européenne des médicaments des données disponibles sur les idées et comportements suicidaires signalés avec le finastéride et le dutastéride, il a été conclu à des différences selon l'indication, la substance active et la formulation, et de nouvelles mesures ont été mises en place :

– Les patients traités par finastéride 1 mg pour alopécie androgénétique, qui sont ceux chez lesquels les idées suicidaires sont principalement signalées :

- Doivent arrêter le traitement et solliciter un avis médical s'ils ressentent une humeur dépressive, une dépression ou des idées suicidaires
- Doivent être informés de la nécessité de solliciter un avis médical en cas de troubles de la fonction sexuelle (effets indésirables connus du finastéride, qui peuvent contribuer à des changements d'humeur) et d'envisager l'arrêt du traitement

– Les patients traités par finastéride 5 mg pour hypertrophie bénigne de prostate, la recommandation existante de solliciter rapidement un avis médical en cas d'apparition de changement de l'humeur, y compris d'idées suicidaires, est maintenue

Il est recommandé aux patients traités par dutastéride de solliciter rapidement un avis médical en cas de changement de l'humeur. Une carte-patient sera disponible dans l'emballage des spécialités de finastéride 1 mg pour informer des risques d'humeur dé-

pressive, de dépression, d'idées suicidaires et de troubles de la fonction sexuelle, et de la conduite à tenir si ces troubles apparaissent.

ANSM - Octobre 2025

Risque d'erreur grave avec Ambisome® liposomal 50 mg et Fungizone® 50 mg injectable (non interchangeables)

La survenue d'atteintes cardiaques et rénales parfois fatales consécutives à un surdosage en amphotéricine B par l'administration de Fungizone® à la place d'Ambisome® liposomal, conduit l'ANSM à communiquer sur ce risque d'erreur.

L'amphotéricine B injectable est disponible sous 2 formulations, **Ambisome® liposomal 50 mg** (formulation liposomale) et **Fungizone® 50 mg** (formulation non lipidique), qui **ne sont pas interchangeables**. Leurs posologies et leurs protocoles de perfusions sont très différents.

L'ANSM rappelle qu'il faut :

- **Ne jamais interchanger Ambisome® liposomal injectable et Fungizone® injectable**
- **Mentionner le terme « liposomal »** lors de la prescription de la formulation liposomale, soit en écrivant « Ambisome® liposomal », soit en complétant la DCI « amphotéricine B liposomale ».
- **Vérifier le nom de la spécialité d'amphotéricine B prescrite et la dose prescrite, à chaque étape** (prescription, dispensation, préparation et administration)
- Vérifier les paramètres des logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation qui doivent différencier clairement les produits et, pour la forme liposomale, doivent intégrer la mention « liposomale » à côté du nom « amphotéricine B » ou « Ambisome® ».

Ambisome liposomal	Fungizone injectable
Poudre pour dispersion pour perfusion Amphotéricine B liposomale	Poudre pour solution injectable Amphotéricine B désoxycholate
<ul style="list-style-type: none">• Dose recommandée : 3 mg/kg/jour Sauf pour la leishmaniose viscérale pour laquelle la dose cumulative recommandée est de 18 à 24 mg/kg en 6 perfusions.• Administration en perfusion intraveineuse stricte de 30 à 60 minutes Si le patient ressent une gêne pendant cette perfusion, la durée de la perfusion peut être prolongée.	<ul style="list-style-type: none">• Dose recommandée : 0,5 mg/kg à 1 mg/kg par jour• Administration en perfusion intraveineuse lente (2 à 6 heures)• Dose totale journalière maximum : 1,5 mg/kg

Rappel : modalités de conservation différentes avant reconstitution : conservation <25°C pour Ambisome® et entre 2 et 8°C pour Fungizone® injectable.

Crysvita (burosumab) : risque d'hypercalcémie sévère

Crysvita (burosumab) est un anticorps monoclonal inhibiteur du FGF 23 (facteur de croissance des fibroblastes 23) indiqué dans certaines formes d'hyphosphatémie (liée au chromosome X ou au FGF 23 et dans l'ostéomalacie oncogénique associée aux tumeurs mésoenchymateuses phosphaturiques).

Le burosumab peut affecter les taux de calcium en raison du rétablissement de l'homéostasie phosphocalcique. L'effet de la PTH résultant de l'inhibition du FGF 23 par le burosumab est toutefois inconnu et des cas d'hypercalcémie sont rapportés, parfois sévères, en particulier chez des patients présentant une hyperparathyroïdie tertiaire associée à d'autres facteurs de risque d'hypercalcémie.

Afin de prévenir l'apparition d'une hypercalcémie sévère, il est recommandé :

- De ne pas administrer le burosumab chez les patients présentant une hypercalcémie modérée à sévère (> 3 mmol/l), tant que l'hypercalcémie n'a pas été traitée de manière adéquate et n'est pas résolue
- De prendre en compte les facteurs de risque d'hypercalcémie : hyperparathyroïdie, immobilisation prolongée, déshydratation, hypervitaminose D ou insuffisance rénale
- De surveiller avant et pendant le traitement par burosumab :

- la calcémie (avant l'initiation du traitement, 1 à 2 semaines après l'initiation et en cas d'ajustement de la dose, puis tous les 6 mois (tous les 3 mois pour les enfants de 1 à 2 ans)
- le dosage de la PTH tous les 6 mois (tous les 3 mois pour les enfants de 1 à 2 ans)

ANSM - Novembre 2025

Sonovue® et réactions allergiques graves : rappel des précautions

Lors de l'utilisation de Sonovue® (hexafluorure de soufre), produit de contraste utilisé pour l'échographie (cœur, rein...), une réaction allergique pouvant être grave (choc anaphylactique, syndrome de Kounis) peut survenir pendant l'administration ou peu après, y compris **dès la première exposition** et ses conséquences sont plus sévères chez les patients porteurs d'une pathologie cardiaque ou traités par bêtabloquant*.

L'ANSM rappelle :

- Un équipement d'urgence nécessaire à la réanimation, ainsi que du personnel spécialisé, doivent être **immédiatement disponibles** dès lors que Sonovue® est administré.
- **Avant l'administration s'assurer que le patient :**
 - ne présente pas d'hypersensibilité au **macrogol (ou polyéthylène glycol)**, ou au Sonovue®
 - n'est pas porteur d'un shunt cardiaque droite-gauche,
 - ne présente pas d'HTAP sévère, d'hypertension non contrôlée ou de syndrome de détresse respiratoire
- **Au cours de l'examen puis pendant au moins pendant 30 min :**
 - surveiller étroitement le patient, plus particulièrement s'il a une instabilité cardiovasculaire (pathologie cardiaque aiguë

récente, insuffisance cardiaque aiguë, cardiopathie ischémique instable) ou une maladie pulmonaire, notamment en cas d'épreuve d'effort avec échographie de stress

- ne pas utiliser Sonovue® en association avec la dobutamine chez un patient cliniquement instable.

* La prudence est recommandée lors du traitement de l'anaphylaxie par l'adrénaline chez un patient traité par bêta-bloquant car la réponse peut être insuffisante ou entraîner des effets indésirables alpha-adrénergiques et vasotoniques.

Nicorandil : rappel sur le risque d'ulcération et d'interaction médicamenteuse

Le nicorandil (Ikore® et génériques), vasodilatateur indiqué dans l'angor, entraîne des ulcérations cutanées et muqueuses souvent graves, imposant l'arrêt

immédiat du traitement.

Malgré de précédentes recommandations en 2012 et 2015, des cas d'**ulcérations graves en particulier digestives compliquées de perforation**, d'hémorragie, sont encore signalés. En effet, pour ces cas, le rôle du nicorandil n'avait pas été évoqué et l'évolution défavorable a été favorisée par sa poursuite.

Les laboratoires, en accord avec l'ANSM, rappellent que le nicorandil :

- Peut causer de **graves ulcérations** de la peau, des muqueuses, de l'œil :
 - Pouvant survenir jusqu'à plusieurs années après le début du traitement, et toucher plusieurs sites simultanément ou non
 - Les ulcérations gastro-intestinales peuvent se compliquer de perforation, fistule, abcès, hémorragie. Elles sont favorisées par une maladie diverticulaire, l'association à l'acide acétylsalicylique, un AINS ou un corticoïde.
- Toute ulcération (cutanée, muqueuse, digestive) impose l'**arrêt immédiat et définitif du nicorandil** (seul moyen de traiter les ulcérations et de limiter les complications).
- **L'association à l'acide acétylsalicylique, un AINS ou un corticoïde est déconseillée.** En prévention cardiovasculaire, un relai de l'acide acétylsalicylique par un autre antiagrégant plaquettaire est recommandé.
- Les patients doivent être informés des signes et symptômes d'ulcération et de la conduite à tenir, et doivent être surveillés attentivement.

Pour mémoire, le nicorandil ne doit être utilisé qu'en 3^{ème} intention, uniquement en cas de contrôle insuffisant, de contre-indication ou d'intolérance aux antiangineux de 1^{re} et 2^e intention (bêta-bloquants, antagonistes calciques, dérivés nitrés à libération prolongée).

Fluoropyrimidines (5-FU et capécitabine) : rappel de l'importance du dépistage de déficit en DPD

Les fluoropyrimidines, 5-fluorouracile (5-FU) et capécitabine, utilisées dans le traitement de nombreux cancers, sont métabolisées par la dihydropyridine déshydrogénase (DPD). Des cas de toxicité sévère, d'évolution parfois fatale, secondaire à une surexposition en fluoropyrimidine chez des patients avec déficit enzymatique en DPD partiel ou total sont rapportés.

Depuis 2019, la réalisation d'un dépistage du déficit en DPD par dosage de l'uracilémie et la prise en compte du résultat du test (adaptation posologique si déficit partiel, contre-indication si déficit total) sont obligatoires avant toute initiation de traitement par fluoropyrimidine.

Le signalement récent d'un **cas grave évitable avec la capécitabine** (qui avait été prescrite, dispensée et administrée avant que les résultats du dépistage du déficit en DPD n'aient été connus) conduit l'ANSM à rappeler que :

- Le traitement par **fluoropyrimidine** (5-fluorouracile, capécitabine) est **strictement contre-indiqué en cas de déficit complet en DPD**
- La prescription ne doit être réalisée **qu'après réception des résultats du test** de dépistage en DPD (uracilémie)
- La mention « **résultat d'uracilémie pris en compte** » doit être indiquée sur l'ordonnance.
- Le pharmacien ne peut délivrer le traitement **que si cette mention est présente sur l'ordonnance**.
- Une insuffisance rénale peut entraîner une élévation du taux d'uracile, faisant courir un risque de diagnostic erroné de déficit en DPD. En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, les résultats des tests de dépistage en DPD doivent être interprétés avec prudence, afin d'éviter toute perte de chance liée à un sous dosage en fluoropyrimidine.
- En cas d'insuffisance rénale modérée : une dose réduite est préconisée
- En cas d'insuffisance rénale sévère : la capécitabine est contre-indiquée.

L'ANSM et l'INCa évalueront prochainement si des recommandations nationales d'adaptation posologique du 5-FU sont nécessaires et s'il y a des situations d'initiation de traitement d'urgence avant le résultat de l'uracilémie.



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (HAS)

- AP. Jonville-Béra

La Commission de Transparence de la HAS se prononce sur le Service Médical Rendu (SMR) d'un médicament et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR (fonction du produit et de la gravité de la maladie) détermine le taux de remboursement : 65%, 30%, 15% ou 0% si le SMR est jugé respectivement important, modéré, faible ou insuffisant. L'ASMR correspondant au progrès thérapeutique apporté par rapport aux traitements existants : I (majeur) à V (absence de progrès), va servir de base de négociation du prix et constitue une information utile au prescripteur. Les avis mis en ligne entre le 01/07/2025 et le 30/11/2025 sont les suivants (liste non exhaustive, ne comprenant pas les génériques, certains compléments de gamme et les réévaluations n'ayant pas entraîné de modification du SMR ou ASMR).

ASMR	Spécialité (DCI)	Indication évaluée	Risques éventuels identifiés
I (majeure)	-	-	
II (importante)			
III (modérée)	NEMLUVIO (nemolizumab)	Prurigo nodulaire modéré à sévère qui nécessitent un traitement systémique	céphalées, réactions cutanées à type de dermatite atopique, eczéma et eczéma nummulaire, et aggravation d'un asthme préexistant
	CARVYKTI (ciltacabtagène autoleucel)	myélome multiple en rechute et réfractaire, après au moins un traitement antérieur, incluant un immunomodulateur et un inhibiteur du protéasome, réfractaire au lenalidomide avec progression pendant le dernier traitement	profil de sécurité marqué notamment par la neurotoxicité (20% des patients : dont ICANS, névralgie, paralysie faciale, paralysie du III, du V et polyneuropathie) et un risque à long terme de cancer secondaire hématologique (7 cas/208 vs 1/208 dans groupe contrôle)
	DOVPRELA (prétomanide)	tuberculose pulmonaire à Mycobacterium tuberculosis de l'adulte en association avec bédaquiline et linézolide, en cas de résistante ou d'intolérance ou non réponse au traitement standard	profil de sécurité marqué par le risque d'allongement du QT et l'hépatotoxicité
	COLUMVI (glofitamab)	lymphome diffus à grandes cellules B non spécifié réfractaire ou en rechute, non éligibles à une autogreffe de cellules souches en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine	un profil de sécurité marqué notamment par le syndrome de relargage des cytokines, le risque d'ICANS
	VYJUVEK (bérémagène géperpavec)	épidermolyse bulleuse dystrophique présentant une ou plusieurs mutations du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1), dès la naissance	
IV (mineure)	QDENG A (vaccin tétra-valent contre la dengue, vivant, atténué)	prévention de la dengue dans les territoires français d'Amérique (Antilles et Guyane), ainsi qu'à Mayotte et à La Réunion	risque de dengue sévère ou une dengue hémorragique chez les sujets séronégatifs au moment de l'inclusion et présentant ultérieurement une dengue confirmée à sérotype viral DENV-3
	WELIREG (belzutifan)	carcinome à cellules rénales, hémangioblastomes du système nerveux central et tumeurs neuroendocrines pancréatiques, localisés et associés à la maladie de von Hippel-Lindau	incertitudes sur le profil de sécurité du fait d'un nouveau mécanisme d'action et d'un recul limité
	RYBREVANT / LAZCLUZE (amivantamab / lazertinib)	cancer bronchique non à petites cellules avancé avec mutations de l'EGFR par délétions dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21	par rapport à l'osimertinib, incidence élevée d'EI de grades ≥ 3 (75% vs 43%), d'EI graves (49% vs 33%) et d'EI ayant entraîné l'arrêt définitif (35% vs 14%) ainsi que des réactions cutanées (89%), des réactions liées à la perfusion (63%) et des événements thromboemboliques veineux (37%)

ASMR	Spécialité (DCI)	Indication évaluée	Risques éventuels identifiés
IV (mineure)	VELTASSA (patiromer)	hyperkaliémie chez l'adulte	Risque d'hypercalcémie et d'hypomagnésémie
V (absence)	LYVDELZI (seladelpar)	cholangite biliaire primitive en association à l'acide ursodésoxycholique chez l'adulte avec réponse ou intolérance inadéquate à l'acide ursodésoxycholique	augmentations dose-dépendante des transaminases
	OBGEMSA (vibegron)	syndrome d'hyperactivité vésicale de l'adulte	incertitudes sur le profil de sécurité du fait d'un nouveau mécanisme d'action (agoniste sélectif des récepteurs bêta 3-adrénrgiques)
	TRUQAP (capivasertib)	cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs à œstrogènes (RE), HER2-négatif, en association au fulvestrant	surcroît de toxicité grades ≥ 3 (40% vs. 15%), des EI graves (18% vs. 9%), des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (14% vs. 2%) et des décès liés à un EI (2% vs. 0,3%) ;
	BESREMI (ropéginterféron alfa-2b)	maladie de Vaquez sans splénomégalies symptomatique, si intolérant, en échec ou utilisation de l'hydroxyurée non appropriée	profil de sécurité marqué par des EI hématologiques (anémie, leucopénie, lymphopénie)
	ALHEMO (concizumab)	prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs du FIX et âgés de 12 ans ou plus	incertitudes relatives au profil de sécurité notamment sur le risque thromboembolique
	WAINZUA (éplontersen)	amylose héréditaire à transthyrétine chez les adultes avec polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2	Diminution du taux de vitamine A (97 % des patients)
	CAPVAXIVE (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (21-valent))	prévention des infections invasives et des pneumonies à Streptococcus pneumoniae chez l'adulte	A ce jour profil de sécurité superposable à celui des autres vaccins contre le pneumocoque
	ILLUCCIX (gallium (68Ga) gozétotide)	détection de lésions positives à l'antigène membranaire spécifique de la prostate par tomographie par émission de positons en cas de cancer de la prostate	
	ADAFLEX (mélatonine)	insomnie de l'enfant et l'adolescent (6 à 17 ans) avec TDAH lorsque les mesures d'hygiène de sommeil ont été insuffisantes	faible incidence d'effets indésirables généralement modérés : céphalées, hyperactivité, vertiges et douleurs abdominales

Produits pour lesquels il n'y a pas d'ASMR en raison d'un Service Médical Rendu (SMR) insuffisant

SMR	Spécialité (DCI)	Indication évaluée	Risques éventuels identifiés
Insuffisant pour justifier d'une prise en charge	PIASKY (crovalimab)	hémoglobinurie paroxystique nocturne chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans et 40 kg en monothérapie	
	AKANTIOR (polihexanide)	kératite amibienne à Acanthamoeba, chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans	
	FABHALTA (iptacopan)	glomérulopathie à dépôts de C3 chez l'adulte en association avec un inhibiteur du système rénine-angiotensine	
	IOPIDINE (apraclonidine)	prévention des élévations post-chirurgicales de la pression intra-oculaire après intervention au laser au niveau du segment antérieur de l'œil	
	LEQEMBI (lécanémab)	trouble cognitif léger et de démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer non porteurs ou hétérozygotes pour l'allèle ε4 du gène de l'apolipoprotéine E et présentant une pathologie amyloïde confirmée	risques importants identifiés à type d'œdème cérébral vasogénique, de micro-hémorragie cérébrale et sidérose superficielle, et d'hémorragie intracérébrale > 1 cm)
	RXULTI (brexpiprazole)	schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent de 13 ans et plus	

AMÉLIORER LE DIAGNOSTIC POUR LA SÉCURITÉ DES PATIENTS

Cascade médicamenteuse

ÉVOQUER UN EFFET INDÉSIRABLE AVANT DE TRAITER UN NOUVEAU SYMPTÔME



Avant d'avoir le tournis, pensez pharmacovigilance !

POUR VOUS AIDER À CONFIRMER UN POTENTIEL EFFET INDÉSIRABLE,
LE CRPV SE TIENT À VOTRE DISPOSITION 02.47.47.37.37. OU CRPV@CHU-TOURS.FR

