

# Pharmacovigilance

Nice-Alpes-Côte d'Azur-Provence-Corse

**ABONNEZ-VOUS**  
Nice : 05, 06 et 83  
pharmacovigilance@chu-nice.fr  
Marseille : 04, 2A, 2B, 13 et 84  
pharmacovigilance@ap-hm.fr

## Et si C'était Le médicament ?

### 02 NOUS AVONS LU POUR VOUS

»» Levure de riz rouge :  
pas d'interdiction dans  
l'Union Européenne,  
seulement des  
restrictions d'emploi

### 03 VOS OBSERVATIONS AU CRPV

»» AVC et aflibercept

»» AINS (ibuprofène/  
kétoprofène) facteur  
aggravant d'infection  
bactérienne sévère

»» Méthotrexate et  
ulcérations buccales



### 06 LE POINT SUR

»» Les compléments  
alimentaires contenant de  
la sibutramine

»» Enquête latrostat :  
toujours autant  
d'hospitalisations pour  
effets indésirables  
médicamenteux (EIM)

### 09 INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE

# ÉDITO

Pr Milou-Daniel DRICI

## En

début d'été, les CRPV de Nice-Alpes-Côte d'Azur et de Marseille-Provence-Corse s'associent à l'ANSM pour rappeler que si les médicaments sont faits pour soigner, ils ne sont jamais sans risques. Mal utilisés, ils peuvent être dangereux. Ainsi, chaque médicament possède des conditions d'utilisation qui lui sont propres. Il faut absolument respecter ces conditions pour que le médicament reste

efficace et sûr, nonobstant les erreurs d'utilisation pour lesquelles les médicaments sont inefficaces alors que leur risque inhérent est maintenu (chloroquine ou hydroxychloroquine dans la COVID-19 par exemple).

Nous sommes engagés depuis de nombreuses années sous l'égide et aux côtés de l'ANSM pour améliorer l'utilisation, la prescription, la dispensation et donc favoriser le bon usage des

médicaments. Une campagne d'information est lancée par l'ANSM, destinée à sensibiliser les patients à partir de situations du quotidien. Mais rappelons-nous avant tout, comme l'étude IATROSTAT vient de le montrer, et que vous le lirez dans ce Bulletin, que les médicaments provoquent chaque année des milliers d'hospitalisations évitables, et que la prescription d'un médicament n'est pas l'aboutissement obligatoire d'une consultation médicale. Si plus de 90% des consultations en France aboutissent anormalement à la rédaction d'une ordonnance, les Pays-Bas font preuve de plus de modération avec 50%, sans parler de la Suède avec 30% seulement ! Ils ne sont pourtant ni moins malades, ni mieux soignés. C'est un moyen très efficace de diminuer l'iatrogénie médicamenteuse...

## pharmacovigilance Nice-Alpes-Côte d'Azur-Provence-Corse

Ce document est la propriété du CHU de Nice. Toute utilisation, reproduction, modification est soumise à un accord du propriétaire.

Ont participé à ce numéro :

### CRPV de Nice-Alpes-Côte d'Azur :

Gwladys Becuwe, Nouha Ben-Othman, Sofia Berriri, Coraline Charrié, Milou-Daniel Drici, Elliot Ewig, Jennifer Lieto, Fanny Rocher, Delphine Viard.

### CRPV de Marseille-Provence-Corse :

Delphine Laugier, Joëlle Micallef, Tessa Pietri, Frank Rouby.

### Conception graphique :

[www.isabelleveret.jimdo.com](http://www.isabelleveret.jimdo.com)

Illustrations et photos : ©DR, ©Pixabay : libres de droit et publiées sous licence Creative Commons CCo, Freepik

### Contact :

Nice : 05, 06 et 83

✉ [pharmacovigilance@chu-nice.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-nice.fr)

Marseille : 04, 2A, 2B, 13 et 84

✉ [pharmacovigilance@ap-hm.fr](mailto:pharmacovigilance@ap-hm.fr)

Abonnez-vous gratuitement !  
4 numéros/an





## Levure de riz rouge :

Figure 2 : Levure de riz rouge

### pas d'interdiction dans l'Union Européenne, seulement des restrictions d'emploi

La levure de riz rouge est utilisée comme complément alimentaire chez les personnes ayant un niveau de cholestérol élevé. Son mécanisme d'action dans la réduction du cholestérol et des triglycérides est notamment lié à la présence des monacolines, dont la monacoline K qui présente une composition chimique identique à la lovastatine (Figure 1). Par conséquent, la présence de monacoline K expose aux effets indésirables de la classe des statines, et entre autres aux effets graves tels que la survenue d'une rhabdomyolyse ou d'atteintes hépatiques. A noter qu'aucun médicament à base de lovastatine n'est commercialisé en France. Néanmoins, ces médicaments peuvent être disponibles dans d'autres pays tels que l'Allemagne ou le Canada.

Selon l'origine de la levure de riz rouge (Figure 2), la quantité de monacolines, et donc de lovastatine, peut être très variable et il n'existe pas de méthode de dosage standardisée. Ainsi, il est difficile d'évaluer la quantité contenue dans les compléments alimentaires présents sur le marché.

Une analyse de plusieurs produits a montré qu'une

gélule de 600 mg de levure de riz rouge pouvait comporter entre 0,3 mg à 11,15 mg de monacolines, dont 0,1 mg à 10,1 mg de monacoline K.

C'est pour cela, et en raison du risque d'effets indésirables et d'interaction avec d'autres médicaments, que la Suisse a décidé d'interdire la vente de produits à base de levure de riz rouge depuis 2014.

Bien que non concerné par la réglementation des médicaments, la Commission européenne a néanmoins émis en 2022 une restriction sur la teneur en monacolines des compléments alimentaires à base de levure de riz rouge en raison des risques présentés.

Ainsi, la dose journalière en monacolines ne doit pas dépasser 3 mg. En découle alors une obligation de faire apparaître sur les conditionnements la dose journalière recommandée et la teneur effective, ainsi qu'une mise en garde sur la consommation d'une dose plus importante et sur la prise concomitante d'autres produits à base de levure de riz rouge ou d'autres traitements hypocholestérolémiants. Il est aussi demandé de déconseiller leur emploi chez les femmes enceintes ou allaitantes, personnes âgées de plus de 70 ans, enfants et adolescents.

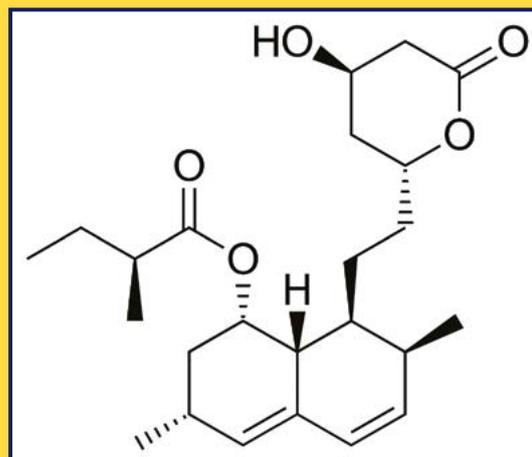


Figure 1 : Structure chimique lovastatine et monacoline K



## AVC et aflibercept

Un patient de 66 ans aux antécédents de diabète insulino-dépendant, d'hypertension artérielle et de dyslipidémie, traité par insuline, Kardegic®, amlodipine, candésartan et atorvastatine est pris en charge pour une rétinopathie diabétique. Votre CRPV est sollicité pour un avis de pharmacovigilance sur la réalisation d'une injection intravitréenne (IIV) d'aflibercept chez ce patient qui a présenté un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique récent.

### Notre commentaire :

Les IIV d'anti-VEGF (ranibizumab et aflibercept) sont indiquées comme traitement de première intention dans la plupart des cas d'œdème maculaire diabétique avec altération de l'acuité visuelle.

Des taux biologiquement significatifs sont présents dans le sérum pendant au moins 1 mois après l'IIV d'aflibercept à doses thérapeutiques. On retrouve des cas d'AVC lors de traitements par aflibercept dans la Base Nationale de Pharmacovigilance survenant dans un délai de quelques jours à plusieurs mois après l'IIV. Plusieurs études ont par ailleurs montré un risque accru d'événements indésirables cardiovasculaires dans les suites d'IIV par anti-VEGF, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (âge, diabète, antécédents d'événements thromboemboliques). De plus, les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde (IDM) ou d'AVC

ischémique, en particulier dans l'année précédant l'IIV, présentent des taux de mortalité plus élevés que ceux sans événement (IDM ou AVC) avant l'IIV. Une étude de cohorte nationale réalisée par le GIS Epiphare utilisant les bases de données de l'Assurance Maladie a été menée chez des patients adultes ayant initié un traitement intra vitréen par ranibizumab ou aflibercept entre 2014 et 2018. Les patients ont été suivis jusqu'à 6 ans après l'injection concernant la survenue d'accidents thromboemboliques ou de décès. Une augmentation faible, non statistiquement significative du risque d'AVC était observée chez les patients diabétiques, nouveaux utilisateurs d'aflibercept par rapport au ranibizumab, en particulier ceux atteints d'œdème maculaire diabétique. Ceci s'explique par un effet pro-thrombotique des anti-VEGF au travers d'une action hypertensive et sur l'endothélium vasculaire (Figure 1).

Au total : chez les patients ayant des antécédents récents ou à haut risque d'AVC ou d'IDM et avec un besoin urgent de traitement d'œdème maculaire diabétique, la prudence s'impose. Certains auteurs préconisent de privilégier d'autres approches thérapeutiques (IIV de stéroïdes, photocoagulation au laser) ou une dose efficace la plus faible possible d'anti-VEGF.

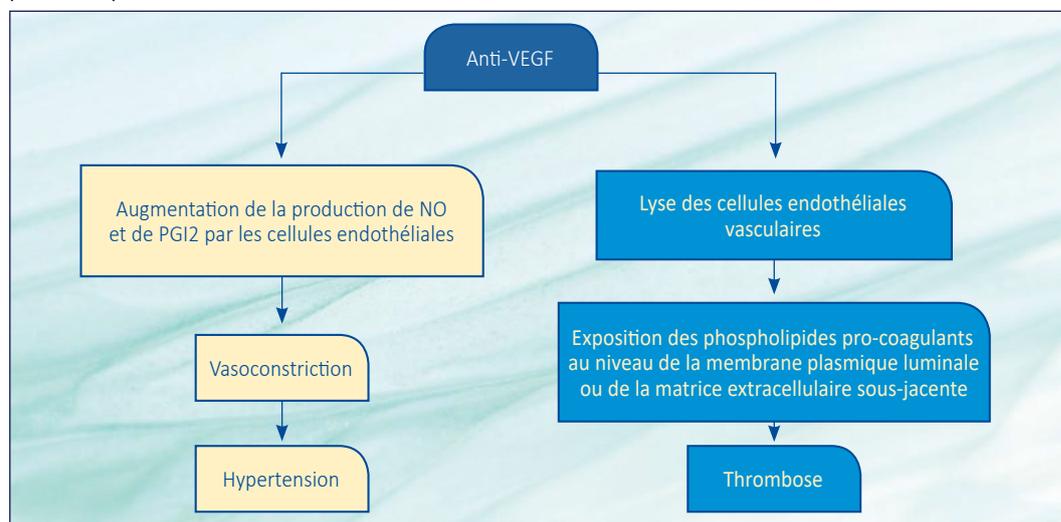


Figure 1 : Mécanismes pro-thrombotiques des anti-VEGF d'après Zarbin et al. (cf Zarbin MA. Anti-VEGF Agents and the Risk of Arteriothrombotic Events. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2018 Jan-Feb;7(1):63-67)

Références bibliographiques :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29405046/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35072917/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37165045/>





## AINS (ibuprofène/kétoprofène) facteur aggravant d'infection bactérienne sévère

Nous rapportons le cas d'un adolescent de 16 ans qui soulève encore une fois la problématique d'une aggravation d'une infection sous AINS, dans un contexte d'infection ORL sous-jacente. Ce patient est traité par kétoprofène 100 mg 2 fois par jour, prescrit sur 10 jours pour une déchirure musculaire. Sur cette même période, il consulte pour une angine à streptocoque traitée par amoxicilline. L'adolescent va présenter en quelques jours une majoration de l'odynophagie avec une dysphagie progressive empêchant toute alimentation et nécessitant une prise en charge hospitalière. Un phlegmon péri amygdalien est diagnostiqué et traité par corticoïdes et amoxicilline IV, d'évolution favorable.

### Notre commentaire :

Chaque année, des millions de boîtes d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) type ibuprofène ou kétoprofène sont vendues en pharmacie d'officine, positionnant ces spécialités au 2<sup>ème</sup> rang des substances actives les plus vendues après le paracétamol.

Que ce soit sur une délivrance lors d'une prescription, ou dans une utilisation en automédication, ce positionnement de vente en ville dissimule un risque potentiel sous-estimé par les patients. Le risque est pourtant bien présent, les informations sur le bon usage diffusées par les autorités de tutelle circulent depuis des années et pourtant des cas d'aggravations lors d'infections bactériennes à pneumocoque ou à streptocoque ont été rapportés qui se sont manifestés par des infections de tissus mous, pulmonaires, neurologiques ou oto-rhino-laryngologiques.

Des cas cliniques et de nombreuses études de pharmacoépidémiologie, sur des données *in vitro* et *in vivo* confirment le rôle aggravant des AINS dans les infections bactériennes ainsi qu'une efficacité moindre d'une antibiothérapie (Figure 1). Récemment une enquête nationale de pharmacovigilance réaffirme ces conclusions. Tout cela a permis de renforcer les communications auprès des professionnels de santé.

Un pas en avant depuis le 15 janvier 2020 : certains AINS (ibuprofène et aspirine) sont placés derrière le comptoir du pharmacien. Ces médicaments sont néanmoins toujours disponibles sans ordonnance.

Ces actions et communications pourraient à l'avenir aboutir à des décisions plus strictes si le risque d'infection est supérieur au bénéfice. La vigilance des pharmaciens d'officine est donc indispensable.

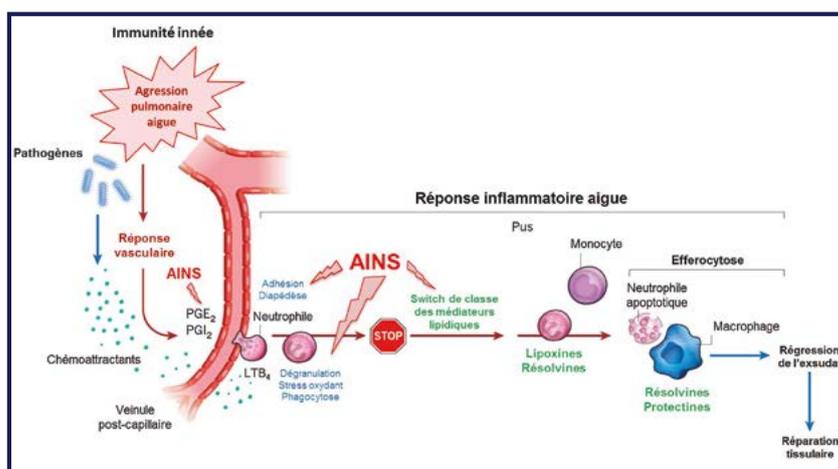


Figure 1: Effets cellulaires et biochimiques des AINS au cours de la réponse inflammatoire aiguë  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S076184251830072X>

### Références bibliographiques :

<https://www.em-consulte.com/article/1356140/attitude-du-pharmacien-face-a-une-demande-d-ibupro>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0515370020302160>

<https://ansm.sante.fr/actualites/bon-usage-du-paracetamol-et-des-anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-ces-medicaments-ne-pourront-plus-etre-presentes-en-libre-access>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3982845/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21697021/>



## Méthotrexate et ulcérations buccales

Une patiente de 60 ans, diabétique de type 2 et hypertendue est suivie depuis 5 ans pour une polyarthrite rhumatoïde (PR) avec plusieurs lignes de traitement. Il est décidé de réintroduire le méthotrexate (MTX) 10 mg par semaine en association au léflunomide pris depuis 4 ans. Après 4 mois de MTX, la patiente consulte en raison de l'apparition d'ulcérations buccales gênant l'alimentation. Il lui est prescrit un traitement symptomatique local et un bilan biologique ne retrouvant pas d'anomalie de la numération de formule sanguine. La patiente est revue 10 jours plus tard et l'examen clinique met en évidence des ulcérations multiples sur la face interne des joues, au niveau des lèvres et de la langue. La biopsie d'une lésion montre de discrets remaniements lichénoïdes très focaux associés à des atypies basales de type régénératif compatibles avec une étiologie médicamenteuse. La patiente bénéficie de différents traitements par bains de bouche. Devant la persistance des lésions après 4 mois, il est décidé de stopper le MTX et d'envisager un traitement cicatrisant par laser.

### Notre commentaire :

Le MTX est le traitement de référence de la PR, le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Par analogie structurale avec l'acide folique, il antagonise la dihydrofolate réductase et bloque la voie des folates, indispensable à la synthèse *de novo* des purines et de la thymidine, constituants de l'ADN et de l'ARN cellulaire. Cet antimétabolite s'administre de manière hebdomadaire dans cette indication et toute erreur expose à un risque de surdosage et de toxicité, nécessitant la vigilance des professionnels de santé et l'information des patients. Une supplémentation en folates à administrer 24-48 heures après la prise de MTX permet d'améliorer la tolérance.

La muqueuse gastrointestinale est particulièrement exposée à la toxicité des antimétabolites en raison de son fort turnover tissulaire. La survenue d'ulcérations buccales est attendue en cas de surdosage en MTX, notamment lors d'erreur médicamenteuse. Ces ulcérations peuvent également survenir à dose thérapeutique avec ou sans hématotoxicité associée. Dans une étude publiée en 2020 et portant sur 794 patients traités par MTX pour une polyarthrite rhumatoïde, 6,2% des patients souffraient d'ulcérations buccales, 16,8% présentaient une atrophie muqueuse et 30% rapportaient un antécédent d'ulcération

buccale. L'examen clinique des ulcérations mettait en évidence une présentation polymorphe des ulcérations buccales avec des formes localisées ou généralisées : 44,9% d'ulcères profonds irréguliers, 30,6% de formes aphteuses, 14,3% de mucites diffuses et 10,2% de réactions lichénoïdes.

La dose et la durée moyenne de traitement étaient statistiquement plus élevées chez les patients ayant présenté ou présentant des atteintes muqueuses par rapport aux patients sans événement. La majorité des patients avait bénéficié d'une prophylaxie par acide folique quel que soit le groupe.

**En conclusion** Les ulcérations buccales constituent un effet indésirable fréquent du MTX dose et durée-dépendant, pouvant aboutir à une altération de la qualité de vie et à l'arrêt du traitement. Ces ulcérations doivent être recherchées en routine, car, de par leur caractère dose dépendant, elles peuvent constituer l'un des premiers signes d'un éventuel surdosage en MTX.

#### Références bibliographiques :

<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunosuppresseurs-antimetabolite-antifolate>  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33559176/>  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23601229/>





# Les compléments alimentaires contenant de la sibutramine



ATTENTION

La saga sibutramine continue en 2023 avec un nouveau complément alimentaire à visée amincissante nommé TREX®. Pour rappel, depuis 2010, cet anorexigène apparenté aux amphétamines a été retiré du marché en raison d'un rapport bénéfice risque défavorable suite à la survenue d'effets indésirables graves cardiovasculaires. Dès la fin mars 2023, le CRPV de Marseille alerte les autorités de tutelle suite à des déclarations d'effets indésirables survenus chez une vingtaine de patients après utilisation de compléments alimentaires TREX TEA poudre®, TREX CAPS gélule® et TREX PLUS comprimé effervescent®. Des analyses toxicologiques ont révélé que les produits de cette gamme contenaient de la sibutramine et du sildenafil. Ces produits ne répondent pas à la définition de complément alimentaire mais de médicament permettant à l'autorité sanitaire d'exercer son pouvoir de police sanitaire en suspendant leur commercialisation. En août 2022, les autorités de tutelle avaient déjà suspendu le produit Bodygoal® vendu sur internet, contenant également de la sibutramine.

Pour rappel, la sibutramine favorise la sensation de satiété et réduit la prise alimentaire en lien avec son effet anorexigène central. Elle possède également un effet thermogénique. En 2002, au cours d'une réévaluation européenne, une étude a été demandée à la firme sur les effets cardiovasculaires de la sibutramine (étude SCOUT). Cette étude de plus de 5 ans a montré que la prise de sibutramine est associée à un risque élevé de complication cardiovasculaire en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque (augmentation de 16% du risque de survenue d'événements cardiovasculaires). De plus, elle a mis en évidence une perte de poids modeste et labile à l'arrêt du traitement. Quant au sildenafil, il est toujours commercialisé en France dans la prise en charge des troubles de l'érection. Dans le cas présent, il ne semble être qu'un élément contaminant dans le cadre d'une fabrication frauduleuse des produits TREX®.

Parmi la vingtaine de patients ayant présenté des effets indésirables avec les produits TREX®, les femmes sont majoritaires, toutes ne sont pas en surpoids et certaines sont adolescentes. Divers lieux d'approvisionnement

ont été identifiés tels que les réseaux sociaux, les plateformes de vente en ligne ou des commerces à visée esthétique. Ces personnes rapportent des pertes de poids importantes et très rapides, des troubles du rythme cardiaque ainsi que des troubles du sommeil expliqués par le profil pharmacodynamique de la sibutramine.

Ces cas de pharmacovigilance font écho aux risques liés à l'approvisionnement via des circuits non contrôlés et au profil de risque des médicaments utilisés à visée amaigrissante, systématiquement associés à effets indésirables graves ayant conduit à leur retrait du marché (fenfluramine Ponderal®, dexfenfluramine Isomeride®, benfluorex Mediator®, rimonabant Acomplia®, ...).

A l'instar des cas TREX®, il est indispensable de privilégier les circuits contrôlés et sécurisés pour l'achat de compléments alimentaires auprès des pharmacies d'officine. Le pharmacien pourra également se renseigner sur la compatibilité avec les traitements concomitants pris par les patients et ainsi assurer au patient une prise en charge sûre et optimale.

La saison estivale arrivant, la vigilance des professionnels de santé doit être renforcée. Les pertes de poids excessives, les troubles cardiovasculaires ou d'affections neuropsychiatriques doivent alerter et questionner sur l'utilisation de compléments alimentaires. Le rôle central des professionnels de santé est réaffirmé face au danger des discours tenus sur la santé sur les réseaux dits sociaux.

## Références bibliographiques :

<https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-suspend-la-commercialisation-des-produits-trex-tea-trex-caps-et-trex-plus>

<https://www.anses.fr/fr/content/les-compléments-alimentaires-nécessité-d'une-consommation-éclairée>

<https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-suspend-la-commercialisation-du-produit-bodygoal-vendu-sur-internet>





## Enquête Iatostat : toujours autant d'hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux (EIM)

Plusieurs études se sont déjà intéressées à l'incidence des hospitalisations pour EIM en France. La dernière étude nationale sur le sujet date de 2007, EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque). L'incidence retrouvée alors de 3,6% d'hospitalisations pour EIM considérait le sujet âgé comme particulièrement à risques et le risque hémorragique comme principal EIM rapporté. Anticoagulants et anticancéreux étaient les plus impliqués dans cette iatrogénie, évitable dans 1/3 des cas.

Une nouvelle étude à échelle nationale, prospective, multicentrique, vient d'être menée à bout par le réseau français des 31 CRPVs : l'étude IATROSTAT. Toutes les hospitalisations causées par un EIM ont été colligées sur une période de 2 semaines dans des services de médecine court séjour tirés au sort dans la France entière parmi les hôpitaux publics.

En voici les principaux résultats :

Au total,  
3648 patients hospitalisés, dans 141 services différents de centres hospitaliers universitaires (CHU) ou de centres hospitaliers (CH) ont été inclus dans l'étude.

L'âge médian était de 68 ans (55% des patients ayant >65ans), 51% de femmes pour 49% d'hommes.

Parmi ces hospitalisations, 309 l'étaient pour EIM, ce qui représente une **incidence de 8,5%** (alors qu'elle était estimée jusqu'alors de 3,6%).

Les patients ayant présenté un EIM étaient en moyenne plus âgés (75 ans) et les femmes étaient surreprésentées par rapport aux hommes (62,5%).

Les principaux EIM rapportés étaient d'ordre hémorragique (8,8%), puis hématologique (8,6%) et rénal (6,1%).

Comme dans l'étude précédente, les 2 principales classes médicamenteuses impliquées dans la survenue d'une hospitalisation pour EIM sont les antinéoplasiques (mais cette fois, les thérapies ciblées sont en première ligne) et les antithrombotiques (majoritairement les anticoagulants).



Le taux de mortalité est de 1.3%  
(il était de 1.03% dans l'étude EMIR) soit 4 cas :

Deux patients (86 et 94 ans) qui, après antibiothérapie, ont présenté une colite à *Clostridium difficile* avec insuffisance rénale aigue.

Un patient (71 ans) qui a présenté plusieurs événements d'iatrogénie : une insuffisance rénale aigue secondaire à l'ajout d'un AINS à un traitement antihypertenseur par losartan + hydrochlorothiazide, et compliquée secondairement d'une acidose lactique sous metformine.

Un patient (87 ans) a présenté une hémorragie cérébrale sous AVK.

L'analyse de la non-conformité d'une prescription a abouti au fait que l'EIM était évitable dans 16% des cas au moins.

**En extrapolant ces chiffres à l'échelon national, l'incidence annuelle de survenue d'un EIM entraînant une hospitalisation en unité de médecine de court séjour en hôpital public en France est estimée à environ 212 500 et le nombre d'EIM d'évolution fatale à 2 760.**

Le nombre global réel est très vraisemblablement plus élevé car les décès pré-hospitaliers (chocs anaphylactiques, morts subites, etc.) ne sont pas pris en compte dans cette étude.

Ces chiffres sont édifiants et correspondent à ce qui est relevé dans le monde, à savoir l'augmentation des hospitalisations pour EIM en particulier du sujet âgé.

Rappelons à cet effet qu'une prescription doit toujours être raisonnée et évaluée en termes de risques pour le patient. N'hésitez pas à solliciter vos collègues pharmacovigilants pour vous accompagner dans leur prévention.

Références bibliographiques :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36002314/>  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24990220/>

# INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE



## Prodilantin® (fosphénytoïne sodique) ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 5 ans

L'utilisation de Prodilantin® 75 mg/ml n'est pas indiquée chez l'enfant de moins de 5 ans en raison de risques d'erreur de posologie. Ces erreurs peuvent conduire à un surdosage dont les risques associés, notamment des effets cardiaques graves, peuvent impacter le pronostic vital.

Seule la spécialité Dilantin® 250 mg/5 ml (phénytoïne sodique) solution injectable, est indiquée chez l'enfant de moins de 5 ans pour le contrôle de l'état de mal épileptique de type tonico-clonique (grand mal) ainsi que pour la prévention et le traitement des crises convulsives survenant après une intervention neurochirurgicale et/ou un traumatisme crânien.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/prodilantin-fosphenytoine-sodique-ne-doit-pas-etre-utilise-chez-lenfant-de-moins-de-5-ans>

## Risque de malformation grave à la naissance et exposition à l'hydroxychloroquine (HCQ) pendant la grossesse

Une étude américaine, qui comparait 2045 grossesses exposées à 19 080 grossesses non exposées à l'HCQ au premier trimestre, a mis en évidence un risque de malformation chez les enfants exposés multiplié par 1,33 par rapport à ceux qui n'y ont pas été exposés, à partir d'une dose journalière supérieure ou égale à 400 mg. Il s'agit de malformations classées comme graves. Bien que l'étude ne semble pas montrer de risque pour les doses journalières inférieures à 400 mg, les données restent trop limitées à ce jour pour exclure ce risque.

Suite à ces résultats évalués au niveau européen, le résumé des caractéristiques du produit et la notice de Plaquenil® (HCQ) est en cours de mise à jour.

<https://ansm.sante.fr/actualites/les-enfants-exposes-a-lhydroxychloroquine-pendant-la-grossesse-de-leur-mere-courent-un-risque-plus-eleve-de-malformation-grave-a-la-naissance>

## Comment limiter la survenue des effets indésirables des collyres mydriatiques chez les enfants ?

Les collyres mydriatiques sont utilisés pour préparer l'œil à un examen ophtalmologique. Ils permettent soit de dilater la pupille (mydriase), soit de « mettre au repos » l'accommodation de l'œil.

Des effets indésirables graves, parfois mortels, associés à une mauvaise utilisation chez des enfants, continuent d'être rapportés. Mal administrés, ces gouttes ophtalmiques peuvent passer dans la circulation sanguine et atteindre le système digestif, cardiovasculaire et/ou nerveux central, en particulier chez de très jeunes enfants.

Afin de prévenir le risque de surdosage, il est indispensable de respecter les contre-indications précisées dans les RCP, les modalités d'administration du collyre et les posologies maximales dans l'intervalle de temps recommandé entre les administrations.

<https://ansm.sante.fr/actualites/comment-limiter-la-survenue-des-effets-indesirables-des-collyres-mydriatiques-chez-les-enfants>





## L'hydroxychloroquine, l'azithromycine et l'ivermectine ne constituent pas des traitements du COVID-19

Les données publiées à ce jour ne sont pas en faveur d'un bénéfice clinique de l'hydroxychloroquine (HCQ) associée ou non à l'azithromycine (AZM) dans le traitement du COVID-19. Elles montrent même que cette utilisation est délétère pour le patient en raison d'une exposition accrue à des effets indésirables sur la fonction cardiaque.

Par ailleurs, l'absence d'efficacité de l'ivermectine dans cette indication a été montrée par plusieurs essais randomisés contre placebo, quelle que soit la dose utilisée, en prévention ou en traitement du COVID-19.

La prescription hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'HCQ, d'AZM ou d'ivermectine dans le traitement ou la prévention du COVID-19 n'est pas recommandée au regard des données disponibles et des recommandations nationales et internationales actuellement en vigueur.

<https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-rappelle-que-lhydroxychloroquine-lazithromycine-et-livermectine-ne-constituent-pas-des-traitements-du-covid-19>



## Inhibiteurs de Janus kinase (JAKi) : restrictions d'utilisation

Les JAKi utilisés pour traiter des maladies inflammatoires chroniques ont fait l'objet d'une réévaluation européenne en février 2022. Une augmentation de l'incidence de tumeurs malignes, de troubles cardiovasculaires majeurs, d'infections graves, de caillots sanguins et de mortalité a été observée avec le tofacitinib (Xeljanz®) par rapport aux anti-TNF-alpha.

Les JAKi ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients âgés de 65 ans et plus, fumeurs ou ayant fumé pendant une longue durée, présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire ou de tumeur maligne. Ces risques sont considérés comme des effets de classe et sont applicables à l'ensemble des indications approuvées des JAKi dans les maladies inflammatoires : abrocitinib (Cibinqo®), filgotinib (Jyseleca®), baricitinib (Olumiant®), upadacitinib (Rinvoq®) et tofacitinib (Xeljanz®). Les JAKi utilisés en hématologie pour le traitement de troubles myéloprolifératifs n'ont pas été concernés par cette réévaluation.

<https://ansm.sante.fr/actualites/inhibiteurs-de-janus-kinase-et-traitement-des-maladies-inflammatoires-chroniques-restrictions-dutilisation-pour-diminuer-le-risque-deffets-indesirables-graves>



## Evaluation européenne du risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a été traité par valproate

Dans le cadre de la surveillance des médicaments contenant du valproate, une étude a été faite en comparant les enfants dont le père était traité au valproate dans les 3 mois qui précèdent la conception, par rapport aux enfants dont le père était traité par lamotrigine ou lévétiracétam.

Ces résultats suggèrent une augmentation du risque de troubles neuro-développementaux (entre 5,6% et 6,3%) chez les enfants dont le père a été exposé au valproate. Pour rappel, ce risque est de l'ordre de 30 à 40% après une exposition maternelle au valproate.

Les limites de cette étude ne permettent pas à ce stade de conclure sur ce risque. Une évaluation européenne est en cours.

<https://ansm.sante.fr/actualites/evaluation-europeenne-du-risque-potential-de-troubles-neurodeveloppementaux-chez-les-enfants-dont-le-pere-a-ete-traite-par-valproate-dans-les-mois-precédant-la-conception>



Centre Régional  
de Pharmacovigilance  
Marseille Provence Corse

## *Déclarez-nous vos effets indésirables*

Portail de signalement des événements sanitaires indésirables

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

### Coordonnées

Pour contacter votre Centre Régional de  
Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament

#### **NICE**

HÔPITAL DE CIMIEZ

📍 4 avenue Victoria, BP1179 - 06003 NICE CEDEX 1

☎ 04.92.03.47.08

📠 04.92.03.47.09

✉ [pharmacovigilance@chu-nice.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-nice.fr)

🌐 <https://extranet.chu-nice.fr/centre-pharmacovigilance/>

#### **MARSEILLE**

HÔPITAL STE MARGUERITE

📍 270 bd de Ste Marguerite - 13274 MARSEILLE CEDEX 09

☎ 04.91.74.75.60

📠 04.91.74.07.80

✉ [pharmacovigilance@ap-hm.fr](mailto:pharmacovigilance@ap-hm.fr)

