

Viginews

PHARMACOLOGIE

Retour sur le congrès
de Pharmacovigilance

2

EN DIRECT DES AGENCES

Actualités

5

n°22
11.2025



Bulletin commun des Centres Régionaux
de Pharmacovigilance d'Angers et de Nantes

CHU
ANGERS
CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE

CHU
NANTES


RFCRPV
CENTRES RÉGIONAUX
DE PHARMACOVIGILANCE

Retour sur le congrès de Pharmacovigilance

Le congrès annuel de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) 2025, qui s'est tenu à Grenoble du 24 au 26 juin, a mis en lumière des études innovantes sur la gestion des effets indésirables (EI) médicamenteux. Parmi les nombreux échanges, une attention particulière a été portée sur la multiplication inquiétante des analyses de disproportionnalité depuis 2019 au niveau international, soulevant des interrogations sur la rigueur méthodologique de certaines de ces études. L'intelligence artificielle, quant à elle, a suscité des discussions sur son potentiel à révolutionner la détection des signaux de sécurité, bien que son déploiement soulève encore des défis majeurs.

Les communications abordaient des thématiques diversifiées, et nous avons choisi de mettre en lumière cinq axes principaux : la gestion des populations particulières telles que les femmes enceintes et les enfants, la psychiatrie, la dermato-allergovigilance, les effets connus mais qui persistent encore dans la population, et enfin, pour nos lecteurs assidus, un focus sur un effet méconnu mais fascinant : le syndrome de l'auto-brasserie, ici d'origine médicamenteuse.

Nous vous souhaitons une excellente lecture de ce numéro, riche en découvertes et réflexions essentielles pour l'amélioration continue des pratiques de pharmacovigilance.

Résumés

1- Population particulière

Profil de sécurité de la mélatonine dans la population pédiatrique (Fargier P. B. et al., CRPV de Saint-Étienne)

Cette étude rétrospective menée à partir de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) a permis d'analyser 77 cas observés dans la population pédiatrique rapportés jusqu'en décembre 2024 avec un sex-ratio masculin/féminin de 2,3/1 et un âge médian de 9 ans. Vingt cas (soit 26 %) étaient considérés comme graves.

Les EI les plus fréquents concernaient des troubles psychiatriques (37,7 %), des troubles du système nerveux (31,2 %) et des troubles généraux (28,6 %). Le délai médian de survenue était de 2 jours. La mélatonine a été interrompue dans 68,6 % des cas, entraînant une amélioration dans 35 des 40 cas pour lesquels l'évolution était connue.

Fait notable, plus d'un tiers des EI (36 %) n'étaient pas mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit, dont 14 cas graves. Parmi eux figuraient trois cas d'épilepsie : deux exacerbations d'une épilepsie préexistante et une nouvelle crise d'épilepsie chez une fillette présentant des séquelles d'anoxie néonatale,

survenues respectivement 1 jour, 2 mois et 6 heures après la prise de mélatonine.

En conclusion, ces données confirment la balance bénéfice/risque de la mélatonine apparaissant comme favorable en pédiatrie. Néanmoins, une vigilance est nécessaire chez les enfants présentant des facteurs de risque d'épilepsie.

Sécurité de la mésalazine pendant la grossesse : quels risques pour la fonction rénale fœtale ? (Simon C. et al., CRPV de Tours)

Cette étude rétrospective observationnelle a recensé tous les cas d'anomalies rénales congénitales associées à une exposition prénatale à la mésalazine, déclarés aux CRPVs jusqu'en novembre 2024. Trente-huit cas ont été analysés, dont neuf cas (24 %) concernaient des malformations rénales majeures : 6 agénésies (4 unilatérales) et 2 dysplasies multikystiques (1 unilatérale). Neuf autres cas (35 %) impliquaient des anomalies fonctionnelles fœtales ou néonatales, incluant 6 oligohydramnios, 2 augmentations isolées de la créatininémie et 1 hyperéchogénicité rénale compliquée d'une insuffisance rénale néonatale. L'exposition concernait systématiquement au moins le 2^e trimestre, avec une dose médiane de 2 g/j. Dans deux cas d'oligohydramnios, l'arrêt de la mésalazine a permis une amélioration clinique.

Bien que le risque de malformations majeures nécessite confirmation, la réversibilité des anomalies fonctionnelles et la plausibilité physiopathologique (la mésalazine pouvant altérer la fonction rénale fœtale par inhibition de la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes) suggèrent un effet potentiellement délétère, même à faible dose.

Agents hypolipémiants pendant la grossesse : enseignements de la base EFEMERIS (Delteil L. et al., CHU de Toulouse)

Les hypolipémiants sont déconseillés ou contre-indiqués chez les femmes enceintes en raison de leur effet sur le cholestérol, substance nécessaire à la formation de l'embryon.

À partir de la base EFEMERIS, qui recense les prescriptions et délivrances remboursées en Haute-Garonne, cette étude a comparé les issues de grossesse des femmes exposées aux hypolipémiants à celles de femmes non exposées entre 2004 et 2021. Au total, 273 femmes enceintes exposées (0,15 %) ont été comparées à 177 433 femmes non exposées. L'exposition au 1^{er} trimestre n'a pas été associée à un risque accru d'anomalies congénitales majeures (OR ajusté = 1,37 [0,48-3,00]). Un risque significativement plus élevé d'interruption de grossesse a été observé chez les femmes exposées (HR ajusté = 2,50 [1,48-

4,23]). Dans des analyses complémentaires, incluant un groupe témoin de 133 femmes exposées avant mais pas pendant la grossesse, l'absence de sur-risque d'anomalies congénitales a été confirmée (OR ajusté = 1,32 [0,31 ; 5,62]), et le risque d'interruption de grossesse n'était plus significativement plus élevé chez les femmes exposées pendant leur grossesse (HR ajusté = 1,16 [0,55 ; 2,49]). Ces résultats suggèrent que le risque accru observé dans l'analyse initiale pourrait être lié à des facteurs confondants tels que l'âge ou les comorbidités cardiovasculaires sous-jacentes. Ces données posent la question de la pertinence de la contre-indication formelle des statines pendant la grossesse en France, en particulier chez les femmes à haut risque cardiovasculaire.

Modulateurs de CFTR et grossesse : premiers résultats d'une cohorte nationale

(Chouchana L. et al., CRPV de Paris Cochin-Port Royal)

Cette étude de cohorte nationale, basée sur les données du Système National des Données de Santé (SNDS), a évalué la sécurité des caftors, en particulier celle de l'association élexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, pendant la grossesse.

Parmi 590 grossesses recensées chez des femmes atteintes de mucoviscidose entre janvier 2018 et décembre 2023, 148 (24,7 %) ont été exposées à des caftors, dont 136 dès le 1^{er} trimestre. La quasi-totalité des grossesses exposées (99,3 %) a donné lieu à une naissance vivante. Le schéma thérapeutique le plus fréquent était l'association élexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (121 cas, 81,8 %). La prévalence des malformations congénitales majeures ne différait pas significativement entre les 2 groupes. En revanche, le risque de petit poids pour l'âge gestationnel (< 10^e percentile) était significativement plus faible chez les enfants exposés (6,8 % vs 16,1 %, p <0,01).

Ces résultats préliminaires se veulent rassurants quant à l'absence de tératogénétilté majeure des caftors et suggèrent même un bénéfice potentiel sur la croissance fœtale. Des études complémentaires restent nécessaires pour confirmer ces données et évaluer les effets à long terme sur le développement de l'enfant.

Poursuite des anti-TNF alpha pendant la grossesse chez des femmes atteintes de maladies inflammatoires rhumatismales chroniques

(Molto A. et al., Ap-Hp, Hôpital Cochin, Paris)

Cette étude nationale, menée à partir du Système National des Données de Santé (SNDS), a analysé 2 911 grossesses chez des femmes atteintes de maladies rhumatismales inflammatoires chroniques, réparties entre 808 polyarthrites rhumatoïdes (PR) et 2 103 spondylarthrites (SA) ou rhumatismes psoriasique (RP). Parmi elles, 70,8 % ont interrompu leur traitement anti-TNF en début de grossesse.

La poursuite du traitement était associée à des bénéfices maternels :

- chez les patientes atteintes de PR, un risque réduit d'hospitalisation et une diminution des doses de glucocorticoïdes ;
- chez les patientes atteintes de SA/RP, un moindre recours aux glucocorticoïdes et un risque plus faible d'infections maternelles. Aucun surrisque obstétrical ou néonatal n'a été observé.

Ces résultats suggèrent qu'en l'absence de contre-indication, la poursuite des anti-TNF alpha pendant la grossesse pourrait être envisagée pour maintenir un bon contrôle de la maladie.

2-Psychiatrie

Risque d'hypotension orthostatique associé à l'utilisation d'antipsychotiques

(Azzouz B. et al., CRPV de Reims)

L'hypotension orthostatique est un effet indésirable bien connu des médicaments antipsychotiques, qui peut avoir un impact sur la sécurité et la qualité de vie des patients. Cette étude vise à fournir une évaluation du risque d'hypotension orthostatique lié aux différents traitements antipsychotiques en utilisant des données d'essais cliniques et de pharmacovigilance.

Dans cette méta-analyse en réseau bayésienne d'essais contrôlés randomisés, 60 études (15 970 patients) ont été incluses puis 3 844 cas individuels ont été analysés à partir de la base internationale

de pharmacovigilance VigiBase®. Un risque plus élevé d'hypotension orthostatique a été retrouvé par les deux méthodes avec l'ilopéridone (OR 10,31 95%CI [2,64-55,79], ROR 48,16 95%CI [34,99-66,29]), la clozapine (OR 2,92 [1,41-6,62], ROR 8,93 [8,45-9,43]), la quetiapine (OR 1,83 [1,06-3,33], ROR 7,43 [6,83-8,03]) et les antipsychotiques de première génération peu sélectifs pour les récepteurs D2 tels que la chlorpromazine (OR 10,89 [5,02-24,41], ROR 22,62 [19,88-25,74]).

La variabilité du risque estimé d'hypotension orthostatique (OR et ROR) était fortement associée à l'affinité des antipsychotiques sur les alpha-1-adréno-récepteurs.

Interactions médicamenteuses et non médicamenteuses avec le méthylphénidate : une revue systématique de la littérature

(Boulefaa D. et al., CRPV de Toulouse)

Le méthylphénidate (MPH) est utilisé pour traiter le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité et la narcolepsie. Les auteurs ont réalisé une revue systématique des données cliniques et précliniques sur PubMed afin d'identifier les risques associés aux interactions médicamenteuses et non médicamenteuses du MPH.

Au total, dans les 83 études incluses, les principales interactions ont été observées avec l'alcool (↑ effets cardiovasculaires et euphorie subjective du MPH, modification du métabolisme), les antipsychotiques tels que la rispéridone et l'aripiprazole (risques cardiaques potentiels et effets extrapyramidaux), les drogues illicites incluant la cocaïne (↑ risques cardiovasculaires, modification des effets subjectifs des médicaments).

Les études précliniques suggèrent l'implication des voies de la dopamine et de la noradrénaline.

Les cliniciens doivent adopter une approche proactive incluant l'éducation des patients et un plan de traitement individualisé dans l'attente d'une meilleure compréhension des mécanismes d'interaction, de recherches complémentaires sur les effets à long terme des interactions, et de recommandations.

PHARMACOVIGILANCE

Effets psychiatriques et modulateurs de CFTR en pédiatrie : études de 3 cas et analyse de la base internationale de pharmacovigilance (VigiBase®) (Gérard A.O. et al., Merino D., et al., CRPV de Nice)

Les auteurs se sont intéressés à 3 cas d'effets indésirables neuro-psychiatriques chez l'enfant rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance, après introduction d'un modulateur CFTR (CFTRm) dans le traitement de la mucoviscidose.

Il s'agit d'enfants âgés de 2 à 5 ans qui ont présenté une agressivité, des troubles du sommeil, des émotions exacerbées, une agitation, des troubles du comportement ou une aggravation d'une hyperactivité pré-existante après introduction de CFTRm. Deux enfants sur 3 avaient des antécédents d'hyperactivité ou de trouble du spectre autistique. Ces symptômes se sont résolus à l'arrêt dans les 3 cas avec récidive après réintroduction malgré une réduction de dose dans 2 cas.

Une dose-dépendance de ces effets indésirables et une exacerbation des troubles neuro-psychiatriques pré-existants sont évoquées.

L'analyse des données de VigiBase® permet de retrouver 799 cas d'effets psychiatriques des CFTRm en pédiatrie. Une amélioration à l'arrêt est mentionnée dans 73,6 % des cas, et une récidive à la reprise (sans précision sur la dose) dans 32,6 % des cas. Les effets les plus décrits chez les 2 à 7 ans étaient les troubles du comportement et du sommeil, les 8 à 11 ans souffraient en plus d'anxiété. Chez les adolescents, l'anxiété, la dépression et les idées suicidaires prédominaient. Cette répartition par âge est cohérente avec celle des effets psychiatriques décrits dans la population générale.

3- Dermato/allergovigilance

Médicaments à l'origine d'un prurit : données de la base internationale de pharmacovigilance (Kondor L., et al., CRPV de Brest)

Cette étude exploite VigiBase®, la base internationale de pharmacovigilance, afin d'identifier les médicaments, administrés par voie systémique, seuls suspects, responsables de prurit sine materia, défini dans la

méthode comme un prurit généralisé sans lésion cutanée, non allergique, et sans lien avec une insuffisance rénale. Sur 37 millions de notifications, 268 799 cas ont été inclus selon ces critères. Les antibiotiques, notamment les bêta-lactamines, sont en tête, suivis des vaccins viraux, immunosupresseurs, produits de contraste iodés, anticancéreux et opioïdes. Les molécules les plus fréquemment impliquées sont : vaccin COVID-19, ciprofloxacine, dupilumab, ceftriaxone, iohexol. Une forte imputabilité a été observée pour certains médicaments, tels que les hypolipémiants, les antiacides et les antituberculeux, en raison de la récidive du prurit lors des réintroductions, bien que cet effet indésirable ne soit pas documenté dans la littérature pour ces classes thérapeutiques. Ces résultats fournissent une liste complète des médicaments associés au prurit afin d'aider les cliniciens dans leur pratique quotidienne.

Réactions d'hypersensibilité retardée et immédiate aux anticorps monoclonaux et biosimilaires : Étude descriptive à partir de l'Entrepôt de données cliniques du CHU de Brest (Milena S., et al., CRPV de Brest)

Cette étude descriptive rétrospective vise à caractériser les réactions d'hypersensibilité immédiates (HSI) et retardées (HSR) induites par les anticorps monoclonaux (mAbs) et leurs biosimilaires, via l'analyse de l'Entrepôt de données cliniques du CHU de Brest (2004-2024). Sur 120 patients inclus, les indications les plus fréquentes des mAbs étaient les rhumatismes inflammatoires (30,8 %), les cancers solides (26,7 %) et les hémopathies (14,7 %). Les HSI étaient majoritairement liées à l'infliximab (37 %), au cétximab (24 %) et au pertuzumab (13 %). Les HSR, principalement cutanées, étaient observées avec l'étanercept (17,5 %), le cétximab (12,5 %), le pembrolizumab, le panitumumab et l'adalimumab (10 % chacun). Des syndromes de relargage cytokinique ont été rapportés, notamment avec le rituximab (66,7 %). Ces résultats ont montré que les réactions d'hypersensibilité aux mAbs sont rares et souvent associées à des difficultés de classification et de prise en charge. Cette équipe a proposé des documents pour faciliter l'identification et la gestion de ces réactions d'hypersensibilité.

4- Effets connus mais persistants

Fibrillation atriale et inhibiteurs de tyrosine kinase de Bruton (ibrutinib, calabrutinib et zanubrutinib) (Zelmat Y., et al., CRPV de Toulouse et Alexandre J., et al., CRPV de Caen)

Les inhibiteurs de tyrosine kinase de Bruton sont actuellement en première ligne dans les leucémies lymphoïdes chroniques. La survenue d'effets cardio-vasculaires, notamment la fibrillation atriale (FA) semble être un effet de classe.

Les données des essais cliniques suggèrent un risque plus faible avec l'acalabrutinib et le zanubrutinib (BTKi de 2^e génération) par rapport à l'ibrutinib, mais les méta-analyses n'ont pas pu le confirmer.

Deux équipes ont analysé ce risque d'un point de vue pharmaco-épidémiologique :

- Zelmat et al. ont utilisé les données françaises du Système National des Données de Santé (SNDS) pour analyser les patients ayant initié un BTKi entre 2015 et 2024. Les patients ont été appariés selon un score de propension regroupant plusieurs covariables d'intérêt. Un risque augmenté de survenue de FA était retrouvé chez les patients sous ibrutinib par rapport à ceux sous acalabrutinib HR 3.73 ; CI95% [2.42-5.75] ou zanubrutinib (HR 7.37 [2.70-20.12]). Les données restent cependant insuffisantes pour comparer l'acalabrutinib et le zanubrutinib.
- Alexandre et al. ont utilisé les données internationales de TriNetX (réseau mondial de recherche en santé regroupant des organisations de soins de santé et entreprises de sciences de la vie) pour comparer l'incidence de FA sous ibrutinib et acalabrutinib, incluant 4 090 patients dans chaque groupe, appariés selon un score de propension à 37 covariables. Les résultats étaient similaires avec un risque augmenté de survenue de FA (incidente) pour l'ibrutinib (HR 1.53 [1.32-1.77]) par rapport à l'acalabrutinib.

Ces deux études menées sur des bases de données de santé différentes convergent vers la mise en évidence d'un risque augmenté de survenue de fibrillation atriale sous ibrutinib comparativement à l'acalabrutinib (et au zanubrutinib).

5- Connaissez-vous cet effet ?

Syndrome de l'auto-brasserie urinaire (ou de fermentation vésicale) sous gliflozines.

(Bendjilali-Sabiani J-J. et al., CRPV de Montpellier)

Une production d'éthanol au niveau intestinal peut aboutir à une intoxication alcoolique, il s'agit du **syndrome d'autobrasserie intestinale ou syndrome de fermentation intestinale**. Le **syndrome d'autobrasserie urinaire** (*bladder fermentation syndrome ou auto-brewery syndrome*) est moins connu.

Les auteurs rapportent le cas d'un patient insuffisant cardiaque traité par empagliflozine, avec suspicion d'alcoolisation pendant l'hospitalisation. La biologie retrouve une éthanolemie négative mais une concentration urinaire d'éthanol très élevée à 2,33g/L. La culture fongique est positive pour *Candida dublinensis* et *Candida parapsilosis*, et la glycosurie très élevée (11,8g/L).

In vitro, la fermentation de son urine avec des levures a été marquée par une production importante d'éthanol et de méthanol, inhibée par l'ajout de fluorure de sodium (inhibiteur de glycolyse).

Les gliflozines, en inhibant le transporteur SGLT2 co-transporteur sodium-

glucose de type 2 du tubule proximal du rein, réduisent la réabsorption du glucose et augmentent son excrétion urinaire, ce qui produit un environnement favorable à la fermentation.

Il s'agit du premier cas de syndrome d'autobrasserie urinaire (production d'éthanol et de méthanol dans la vessie), dans un contexte de candidose urinaire, favorisée par une glycosurie importante liée à l'empagliflozine. Le patient a été traité pendant 10 jours par fluconazole 600mg/jr.



Photographie de la ville de Grenoble.

Actualités

Cette section du bulletin correspond à une sélection de dépêches publiées par l'ANSM et l'EMA (autorités sanitaires) depuis notre dernier bulletin Viginews que nous transmettons dans un souci de diffusion de l'information délivrée par les agences à la communauté médicale.

Pour le VIGINEWS dématérialisé, vous pouvez cliquer sur le lien en vert pour consulter l'intégralité des informations.

Nouveaux risques médicamenteux identifiés

→ **Sémaglutide (Ozempic®, Rybelsus® et Wegovy®), risque de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN)**
Le sémaglutide est un analogue du GLP-1, utilisé dans le traitement du diabète et de l'obésité.

Le Comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) conclut que la NOIAN, est un effet indésirable très rare des médicaments à base de sémaglutide : Ozempic® et Wegovy®, après analyse des données provenant des études non cliniques, des essais cliniques, de la surveillance post-commercialisation et de la littérature médicale.

Si les patients ressentent une perte soudaine de la vision ou une dégradation rapide de la vue pendant le traitement par sémaglutide, ils doivent consulter immédiatement leur médecin. Si une NOIAN est confirmée, le traitement par sémaglutide doit être arrêté. Par ailleurs, l'ANSM alerte sur les risques associés à **l'achat sur internet d'analogues de GLP-1 contrefaits**.

→ **Ixchiq®, vaccin contre le chikungunya**
Ixchiq®, vaccin vivant atténue est indiqué pour l'immunisation active des personnes à partir de 12 ans et vise à prévenir la maladie causée par le virus du chikungunya et transmise par le moustique tigre.

Au 2 mai 2025, 17 cas d'événements indésirables graves avaient été rapportés dans le monde à la suite de l'administration du vaccin Ixchiq® chez des personnes âgées de 62 à 89 ans ce qui a conduit à la prise d'une mesure temporaire mentionnant que le vaccin Ixchiq® ne devait pas être utilisé chez les adultes âgés de 65 ans et plus, mais pouvait continuer à être utilisé chez les personnes âgées de 12 à 64 ans, confor-

mément aux recommandations officielles.

Un **premier rapport** de pharmacovigilance en France analysant les données du 7 mars au 2 juin 2025 a été rendu le 02/07/2025, il retrouve 47 cas d'effets indésirables dont 18 cas graves (3 décès). Les principaux effets indésirables graves rapportés évoquaient des symptômes similaires à ceux d'une forme grave d'infection au virus chikungunya (**syndrome « chikungunya like »**). L'évaluation pharmacologique a montré qu'il existe un lien entre le vaccin et les effets indésirables graves pour 9 de ces patients et a mis en évidence **plusieurs signaux potentiels** : risque d'**encéphalopathie ou d'encéphalite** (3 cas) chez des personnes âgées avec comorbidités, risque de **chute à distance de la vaccination** (7 cas) et risque de **microangiopathie thrombotique** (1 cas). Elle a fait également état d'administration du vaccin à des patients possiblement immunodéprimés, signalements consécutifs à des mésusages.

Au 10/07/2025, le PRAC* a levé la **contre-indication temporaire pour la vaccination des personnes âgées de 65 ans et plus**. Il a cependant conclu que, indépendamment de l'âge, le vaccin ne devrait être administré que lorsqu'il existe un risque significatif d'infection par le virus du chikungunya, et seulement après avoir pesé attentivement les bénéfices et risques de la vaccination. En effet les personnes âgées sont plus à risque de développer une forme sévère du chikungunya, et la vaccination par Ixchiq® peut leur être particulièrement bénéfique. Ixchiq® ne doit pas être administré aux personnes dont le système immunitaire est affaibli en raison d'une maladie ou d'un traitement médical, car il s'agit d'un vaccin vivant atténue.

Au niveau national, la stratégie vaccinale est élaborée par le ministère chargé de la Santé après avis de la Haute Autorité de santé (HAS). À ce jour, les recommandations restent inchangées : depuis le 26 avril 2025, les autorités sanitaires recommandent de ne pas vacciner avec Ixchiq les personnes âgées de 65 ans et plus, qu'elles présentent ou non des comorbidités.

De nouvelles recommandations sont attendues début d'année prochaine.

→ Vaccins contre la varicelle (Varilrix® et Varivax®) et risque d'encéphalite

Faisant suite à la survenue d'un cas d'encéphalite avec issue fatale après vaccination par Varilrix®, le PRAC a finalisé sa revue du risque connu d'encéphalite avec les vaccins contre la varicelle (Varilrix® et Varivax®) et a recommandé une mise à jour des informations de ces vaccins pour détailler la sévérité du risque d'encéphalite. Les deux vaccins restent contre-indiqués chez les personnes immunodéprimées. Les informations sur le produit des vaccins RORV (rougeole, oreillons, rubéole, et varicelle) et Priorix® ont pu également être mises à jour.

→ Traitements par fluoropyrimidines et recherche obligatoire d'un déficit en DPD

Le PRAC a adopté la mise à jour des RCP des médicaments à base de 5-fluorouracile (5-FU) et de capécitabine.

Ces révisions intègrent la nouvelle mise en garde concernant l'**interprétation du phénotypage du déficit en dihydrorimidine déshydrogénase (DPD)** par la **mesure du taux d'uracilémie** chez les patients présentant une **insuffisance rénale modérée ou sévère**. L'**insuffisance rénale peut entraîner une élévation du taux d'uracile et conduire à un diagnostic erroné de déficit en DPD**.

Pour rappel, les médicaments à base de capécitabine sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère.

Rappels et suivis des risques médicamenteux

→ Clozapine : révision des recommandations pour la surveillance systématique de la numération formule sanguine (NFS)

La clozapine est un antipsychotique à l'origine de neutropénies sévères ce qui justifie actuellement une surveillance régulière de

la NFS chez les patients traités (contrôle des globules blancs et des polynucléaires neutrophiles une fois par semaine pendant les 18 premières semaines et au moins toutes les quatre semaines par la suite). Cette surveillance hématologique doit être poursuivie tout au long du traitement et pendant les 4 semaines suivant l'arrêt complet de la clozapine.

De nouvelles données issues de la littérature scientifique suggèrent que, bien que la neutropénie induite par la clozapine puisse survenir **à tout moment pendant le traitement**, elle est **principalement observée au cours de la première année**, l'incidence **culminant au cours des 18 premières semaines de traitement**. Ensuite, l'incidence diminue, devenant progressivement plus faible après deux ans de traitement chez les patients sans épisode antérieur de neutropénie.

Par conséquent, le PRAC recommande une **surveillance de la NFS moins fréquente, à savoir :**

- une fois par semaine pendant les 18 premières semaines de traitement ;
- une fois par mois pendant les 34 semaines suivantes
- toutes les douze semaines après un an, chez les patients sans neutropénie,
- une fois par an après deux ans de traitement.
- En outre, il est maintenant recommandé que la surveillance soit basée uniquement sur le nombre absolu des neutrophiles.

Toutes **les règles de suivi et les informations à destination des patients et des professionnels** sont disponibles sur le site de l'ANSM. Une nouvelle version du carnet de suivi a été envoyée aux médecins prescripteurs et aux pharmaciens à partir du mois d'octobre.

→ Finastéride et dutastéride : risque d'idées suicidaires

En septembre 2024 une réévaluation du rapport bénéfice/risque du finastéride et du dutastéride a été initiée par le PRAC à la suite d'une demande de l'ANSM en raison de la survenue d'idées et comportements suicidaires chez les patients traités.

Le PRAC confirme ce risque associé à l'exposition au finastéride 1 mg et 5 mg par voie orale. Il maintient que les bénéfices des médicaments contenant du finastéride ou du dutastéride restent supé-

rieurs aux risques pour toutes les indications approuvées.

L'analyse des données a aussi mis en évidence chez certains patients traités par **finastéride 1 mg**, des troubles de la fonction sexuelle (baisse du désir sexuel, des troubles de l'érection ou de l'éjaculation), qui peuvent contribuer à des altérations de l'humeur, y compris des pensées suicidaires. Pour ce dosage, il est désormais recommandé aux patients de demander un avis médical en cas de troubles sexuels. Pour les solutions pour pulvérisations cutanées (sprays) à base de finastéride, l'évaluation n'a pas révélé de lien avec les idées suicidaires sur la base des données disponibles. La mise en garde déjà présente dans les RCP et notices reste inchangée.

Pour les médicaments contenant du **dutastéride**, l'examen des données **n'a pas établi de lien** entre le traitement et l'apparition d'idées suicidaires. Toutefois, le dutastéride agissant de la même manière que le finastéride, **par mesure de précaution, une mise en garde sur le risque de troubles de l'humeur observés avec le finastéride sera ajoutée aux RCP et notices des médicaments contenant du dutastéride**.

→ Produits de contraste iodés : réactions cutanées d'hypersensibilité retardée

Des réactions cutanées d'hypersensibilité retardée peuvent survenir avec les produits de contraste iodés (PCI). Elles sont, le plus souvent, non graves et se caractérisent par des démangeaisons et des rougeurs sur la peau, survenant quelques heures à plusieurs jours après l'injection du PCI, et s'améliorant en une à plusieurs semaines. Toutefois, dans de très rares cas, certaines de ces réactions peuvent être graves et conduire au décès.

Publications du réseau des CRPV pour en savoir plus : **Les produits de contraste iodés peuvent-ils être à l'origine de réactions d'hypersensibilité retardée ? L'allergie à l'iode n'existe pas !**

Santé mentale

→ Médicaments de l'insomnie : des boîtes de zopiclone, zolpidem et nitrazépam avec moins de comprimés

Afin de renforcer le bon usage des benzodiazépines indiquées dans le traitement de

l'insomnie, l'ANSM a demandé aux laboratoires les commercialisant de distribuer de nouvelles boîtes contenant entre 5 et 7 comprimés. Elle rappelle que la prescription doit être de courte durée (de quelques jours à trois semaines), **en raison du risque de dépendance, d'effets pouvant altérer la conduite, mais également de troubles de la mémoire et de chute**.

→ Risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de pères traités par valproate

Le risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de pères traités par valproate, lévétiracétam ou lamotrigine avant la conception est toujours en cours d'analyse par le PRAC à la suite de nouvelles données provenant d'une étude récente qui a utilisé plusieurs bases de données au Danemark.

L'EMA retransmettra lorsque davantage d'informations seront disponibles.

Risques d'erreur/surdosage

→ Rispéridone 1 mg/mL en solution buvable (Risperdal® et génériques) :

Des cas graves de surdosage pouvant aller jusqu'à 10 fois la dose prescrite ont été signalés, chez les enfants et adolescents liés à des erreurs d'interprétation du volume de rispéridone à prélever. Ces erreurs concernaient principalement les faibles volumes prescrits de dose (0,25 à 1,5 mL) lorsqu'ils étaient administrés avec des dispositifs pouvant contenir des volumes beaucoup plus importants.

Les différentes spécialités de rispéridone solution buvable ne contiennent pas toutes les mêmes dispositifs d'administration (seringues doseuses/pipettes graduées) et ne sont donc pas interchangeables.

Abréviations :

ANSM Agence Nationale du Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

CRPV Centre régional de pharmacovigilance

EIM Effet indésirable médicamenteux

EMA Agence Européenne du Médicament

CRPV Centre Régional de Pharmacovigilance

PRAC Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

RCP Résumé des Caractéristiques du Produit



CRPV de Nantes

Comité de rédaction :

Dr Gwenaëlle VEYRAC, Praticien hospitalier, responsable du CRPV
Dr Anne-Lise RUELLAN, Praticien hospitalier
Dr Caroline JOYAU, Praticien Hospitalier Contractuel
Dr Emmanuel GACHINIARD, Praticien Hospitalier Contractuel
Mme Florine SAIAG, interne en FST Pharmacologie médicale et thérapeutique

CRPV de Angers

Comité de rédaction :

Pr Marie BRIET, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, chef de service du laboratoire de pharmacologie-toxicologie pharmacovigilance, responsable du CRPV
Dr Laurence LAGARCE, Praticien hospitalier
Dr Delphine BOURNEAU-MARTIN, Praticien hospitalier
Dr Guillaume DRABLIER, Praticien hospitalier
Dr Marina BABIN, Praticien hospitalier contractuel
Mme Marine LETOURNEUX, interne en pharmacie

Comment déclarer un effet indésirable ou demander un avis spécialisé de pharmacovigilance ?

Par mail, par téléphone, par fax, par courrier ou en quelques clics via le portail de signalement des effets indésirables

↓
Vous exercez dans le 44 ou 85

CRPV NANTES
9 quai Moncousu, 44 093 Nantes Cedex 1
Téléphone : 02 40 08 40 96
Fax : 02 40 08 40 97
Email : pharmacovigilance@chu-nantes.fr
Email sécurisé : Pharmacovigilance@chu-nantes.mssante.fr
Portail de signalement des événements indésirables :
<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

↓
Vous exercez dans le 49, 53 ou 72

CRPV ANGERS
4 rue Larrey, 49 933 Angers cedex 09
Téléphone : 02 41 35 45 54
Email : pharmacovigilance@chu-angers.fr
Email sécurisé : Pharmacovigilance@chu-angers.mssante.fr
Portail de signalement des événements indésirables :
<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>