

# VigipharmAmiens



Centre régional de  
pharmacovigilance  
Amiens  
Hauts-de-France

## CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

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

Rédacteur en chef  
M. Andréjak

## Ont également participé à ce numéro :

M.H. Al Balkhi  
B. Batteux  
Y. Bennis  
V. Gras  
S. Laville  
A.S. Lemaire-Hurtel  
J. Moragny  
P. Pecquet  
A. Toumi

La revue VIGIPHARMAMIENS est élaborée sans financement externe et sans conflit d'intérêt.

Les anciens numéros et une fiche de déclaration sont disponibles sur notre site web :  
[http://www.chu-amiens.fr/  
professionnels/professionnels-  
de-sante/centre-regional-de-  
pharmacovigilance-amiens](http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens)

Reflets de la littérature :  
<https://www.zotero.org/vigipharmamiens/items>

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

2

- A. Déficit en DPD à rechercher avant prescription de dihydropyrimidine (rappel) 2
- B. Ne pas utiliser les AINS dans un contexte d'infection hivernale 2
- C. Fenfluramine (Fintepla®). Informations sur ses risques 3
- D. Lévétiracétam (Keppra®) changement de volume de la seringue pour prise orale 3

## II - TRÈS FAIBLE RISQUE D'EFFETS INDÉSIRABLES NEUROPSYCHIATRIQUES SOUS BÉTA-BLOQUANTS

3

## III - DONNÉES RASSURANTES CONCERNANT L'UTILISATION DE BÉTA-BLOQUANTS AU COURS DE LA GROSSESSE

4

## IV - ÉVALUATION DE L'EFFET A LONG TERME SUR LA MORTALITÉ DE LA VACCINATION À ARNm CONTRE LA COVID-19

4

## V - EFFETS CARDIOMÉTABOLIQUES DIFFÉRENTS D'UN ANTIDÉPRESSEUR À UN AUTRE

5

## VI - SEMAINE DE PHARMACOVIGILANCE DES HAUTS-DE-FRANCE

6

- A. Médicaments aux propriétés anticholinergiques et performance cognitive dans la maladie rénale chronique (Agathe Mouheb, Amiens) 6
- B. Une année de pharmacovigilance (Julien Moragny, Amiens) 6
- C. Mise en place d'une consultation de pharmacovigilance (Pauline Eva Pecquet, Amiens) 7
- D. Présentation de 10 années de suivi du vaccin Bexsero® par les CRPV de Rouen et Amiens (Nathalie Massy et Valérie Gras) 8
- E. Actualités en addictologie : CBD, quand l'étiquette masque des substances dangereuses (Pr Sophie Gautier, CEIPA des Hauts-de-France, Lille) 8
- F. Intoxications médicamenteuses volontaires chez l'adolescent (Touria Mernissi, Amiens) 9

## REFLETS DE LA LITTÉRATURE

10

**Rappel** : Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme, le pharmacien ou l'infirmier ayant constaté un effet indésirable doit en faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance. Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer (Article R5121-161 du CSP).

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

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

### A. Déficit en DPD à rechercher avant prescription de dihydropyrimidine (rappel)

Malgré les rappels régulièrement formulés concernant la nécessité du dépistage d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) préalablement à la mise en route d'un traitement par fluoropyrimidines (5-fluorouracile (5-FU) et capécitabine (Xeloda® et génériques)), des cas de toxicité persistante comme le montre le rapport annuel réalisé à ce sujet. Il a été en particulier rapporté un cas ayant nécessité une prise en charge en réanimation dont l'évolution a été heureusement favorable : ordonnance remise avant le résultat du dosage d'uracilémie, patient n'ayant pas compris qu'il fallait attendre ce résultat, délivrance en pharmacie alors que ne figurait pas la mention "*résultat d'uracilémie pris en compte*". Le cas correspondait à un déficit complet en DPD.

Rappel à cette occasion des conditions de prescription et de délivrance des fluoropyrimidines.

- Test d'uracilémie obligatoire avant mise en route de traitement,
- Prescription seulement après réception du résultat du test : déficit complet en DPD = contre-indication au traitement par fluoropyrimidines, adaptation de dose si déficit partiel,
- Mention sur l'ordonnance de "*résultats d'uracilémie pris en compte*",
- Pas de délivrance en pharmacie si cette mention ne figure pas sur l'ordonnance.

Par ailleurs à la suite d'une enquête réalisée à la demande de la Direction Générale de la Santé (DGS) le ResOMEDIT a recommandé de :

- Renforcer les alertes logicielles dans les logiciels de prescription de chimiothérapie et de leur dispensation,
- Faciliter l'accès des professionnels de santé au dosage de l'uracilémie via le dossier médical partagé (DMP) et optimiser le circuit pour disposer du résultat,
- Faciliter l'adaptation de la posologie en cas de déficit partiel.

ANSM. Rapport annuel n°7 de l'enquête nationale sur les toxicités graves des spécialités contenant du 5-fluorouracile ou de la capécitabine en lien avec un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase. 5 nov 2025.

ANSM. Chimiothérapie à base de fluoropyrimidines (5-FU et capécitabine). Le dépistage du déficit en DPD reste indispensable pour réduire les risques de toxicité grave. 6 novembre 2025.

### B. Ne pas utiliser les AINS dans un contexte d'infection hivernale

Ceci est la conclusion d'une analyse de données de pharmacovigilance, les AINS peuvent en effet favoriser la prolifération bactérienne comme le confirme un rapport d'enquête réalisé à la demande de l'ANSM par les CRPV de Tours et Marseille.

Entre 2019 et juin 2023, 162 cas graves d'infection bactérienne ont été enregistrés avec l'ibuprofène et 54 avec le kétoprofène avec respectivement 9 et 3 évolutions fatales incluant des enfants et adolescents sans facteur de risque. Il s'agissait de sepsis sévères, de chocs septiques, de méningites, d'infections cutanées sévères. Les infections étaient plus particulièrement de nature streptococcique.

Le traitement était dans 43% des cas pris en auto-médication pour l'ibuprofène. Il était en particulier observé l'utilisation de ces AINS dans un contexte de syndrome pseudo-grippal.

Des données expérimentales témoignent du fait que la prise d'AINS est un facteur d'aggravation des infections à Streptocoques pyogènes, ceci pouvant être lié à la majoration sous ces médicaments d'une molécule, la vimentine qui est un médiateur de l'adhésion des streptocoques.

L'ANSM rappelle que le paracétamol est le médicament à privilégier pour soulager fièvre et douleurs associées à une infection. Les AINS ne doivent être utilisés qu'en deuxième intention et seulement sur prescription médicale. Une sensibilisation à ce sujet s'impose auprès des professionnels de santé et plus particulièrement des pharmaciens (qui doivent déconseiller l'utilisation d'AINS en cas de contexte infectieux et expliquer les risques de ceux-ci). Les médecins doivent éviter de prescrire un AINS en cas de varicelle, de syndrome pseudo-grippal.

ANSM. Infections hivernales : il est conseillé d'éviter l'ibuprofène ou le kétoprofène en première intention. 17 décembre 2025.

### **C. Fenfluramine (Fintepla®). Informations sur ses risques**

Document diffusé dans le cadre du programme d'accès contrôlé à cette amphétamine ayant une indication comme traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet et au syndrome de Lennox-Gastaut. La spécialité Pondéral® de fenfluramine avait été retirée du marché en 1997 (risques de valvulopathies et d'hypertension artérielle pulmonaire, HTAP).

Avant la première prescription de cette forme de fenfluramine, mise en place d'un accès contrôlé (avec numéro qui devra être inscrit sur les ordonnances). Instauration et surveillance par un neurologue ou un neuropédiatre hospitalier. Surveillance cardiaque vis-à-vis du risque de cardiopathie valvulaire et d'HTAP avec échocardiographie avant traitement puis tous les 6

mois pendant 2 ans puis tous les ans et 3 à 6 mois après la dernière dose lors de l'arrêt du traitement.

Guide patient. ANSM. Mise à jour du document le 15/12/2025.

### **D. Lévétiracétam (Keppra®) changement de volume de la seringue pour prise orale**

Le Keppra® sous sa forme orale pouvait être jusque maintenant administré sous forme de comprimés sécables et de seringue doseuse de solution buvable (1mL, 3mL ou 10 mL). La forme 3ml est remplacée par une nouvelle seringue de 5ml qui peut délivrer au maximum 500mg, au lieu de 300mg avec l'ancienne seringue. L'ANSM demande aux pharmaciens de prévenir les patients de ce changement et de l'ajout de graduations supplémentaires (pour éviter tout risque d'erreur médicamenteuse).

ANSM. Keppra 100mg/ml sol buv (flacon 150ml) Lettre aux professionnels de santé. 15/12/2025.

## **II -TRÈS FAIBLE RISQUE D'EFFETS INDÉSIRABLES NEUROPSYCHIATRIQUES SOUS BÉTA-BLOQUANTS**

Une revue des données publiées disponibles à ce sujet a été réalisée par des épidémiologistes et pharmacologues cliniciens canadiens.

Cette revue de la littérature (1) portait sur l'analyse d'études cliniques prospectives randomisées, d'études observationnelles (suivis de cohorte, études cas-témoin, séries de cas) et de données de pharmacovigilance. Les effets indésirables retenus pour cette étude étaient neuropsychiatriques, en dehors de la dépression pour laquelle des analyses avaient précédemment conclu à l'absence de responsabilité de ces médicaments pour la survenue de troubles dépressifs (2).

Les résultats de cette évaluation d'un très grand nombre de données ont été que les bêta-bloquants étaient associés de manière significative à un risque accru de sensations de vertiges, éblouissements, versus placebo. Ce risque ressortait comme étant plus marqué avec les bêta-bloquants liposolubles (risque relatif de 3,3, significatif), essentiellement

dans le traitement de l'HTA. Parmi ceux-ci, le propranolol était également associé à un risque légèrement majoré (mais de façon significative) d'insomnie (+ 13%). Il n'était pas retrouvé d'augmentation significative de survenue de cauchemars (tendance seulement).

Le risque plus élevé des  $\beta$ -bloquants lipophiles pouvant provoquer de tels effets neuropsychiatriques peut s'expliquer par le fait que ceux-ci peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique. Ils sont plus volontiers observés avec le propranolol, l'un des bêta-bloquants les plus lipophiles. L'interaction avec des récepteurs  $\beta$  dans le système nerveux central pourrait être à l'origine d'effets sur l'humeur et la qualité du sommeil (interaction avec la production de mélatonine).

Cette vaste étude comporte des limites. En particulier, les données recueillies sont relativement anciennes. Les auteurs restent prudents dans leurs conclusions même s'ils considèrent qu'une certaine prudence peut se

justifier dans l'utilisation des béta-bloquants lipophiles chez les patients ayant des antécédents neuropsychiatriques.

- (1) Ez Eddin L et al.  $\beta$ -blockers and risk of neuropsychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2025 ; 91 : 325-337. Br J Clin Pharmacol. DOI: [10.1111/bcp.16361](https://doi.org/10.1111/bcp.16361)

- (2) Riemer TG et al. Do  $\beta$ -Blockers Cause Depression ? Systematic Review and Meta-Analysis of Psychiatric Adverse Events During  $\beta$ -Blocker Therapy. Hypertension 2021 May 5;77(5):1539-1548.

DOI: [10.1161/hypertensionaha.120.16590](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.16590)

### III - DONNÉES RASSURANTES CONCERNANT L'UTILISATION DE BÉTA-BLOQUANTS AU COURS DE LA GROSSESSE

Une étude a été réalisée par plusieurs centres régionaux de pharmacovigilance français dans le but d'évaluer si l'exposition de femmes enceintes pendant le premier trimestre de leur grossesse était à l'origine ou non d'une majoration du risque de malformations congénitales (1).

Il s'agit d'une étude menée sur les données de la base EFEMERIS (Evaluation de la Femme Enceinte des Médicaments et de leurs RISques). L'analyse a porté sur des grossesses enregistrées entre 2004 et 2021. Etaient concernées par l'étude 1813 femmes enceintes sous béta-bloquants (1% du total), 2903 sous antagonistes anticalciques (1,6% du total) (dans les deux cas sans autres types de médicaments antihypertenseurs) et 172 284 femmes enceintes non exposées à un médicament anti-hypertenseur

Une analyse multivariée a mis en évidence une augmentation significative du risque d'anomalies congénitales associée à une exposition *in utero* aux bétabloquants au cours du premier trimestre de grossesse, comparativement à l'absence d'exposition (OR [IC 95%], 1,56 [1,07 - 2,18].

En revanche, aucune différence significative du risque d'anomalies congénitales n'a été observée lorsque l'exposition aux bétabloquants était comparée à celle des antagonistes calciques, une autre classe d'antihypertenseurs utilisables pendant la grossesse (OR [IC 95%], 0,71 [0,29 - 2,15].

Des auteurs suggèrent que l'HTA maternelle ou les pathologies chroniques liées pourraient être des facteurs de risque de malformation congénitale. L'association retrouvée entre majoration du risque malformatif lors d'une exposition fœtale aux béta-bloquants étant également retrouvée avec d'autres classes d'antihypertenseurs et lors d'une HTA maternelle/gravidique non traitée, la pathologie hypertensive maternelle ou d'autres comorbidités pourraient être des facteurs confondants.

Le labétalol, l'aténolol et le propranolol qui sont les béta-bloquants les plus utilisés chez la femme enceinte ne se comportaient pas différemment des autres médicaments de la classe thérapeutique. La différence entre prise de béta-bloquants et absence de tout traitement antihypertenseur semble s'expliquer par le rôle de la pathologie maternelle dans l'existence d'un certain degré de risque malformatif.

Il importe de bien rappeler l'importance du traitement de l'HTA pendant la grossesse pour éviter le risque de survenue de complications comme un AVC, une cardiopathie ischémique, une pré-éclampsie...

- (1) Deltiel L et al. Risk of major congenital malformations and beta-blockers: a comparative study from the EFEMERIS data base. Br J Clin Pharmacol 2025 ; oct 1-7. Doi : [10.1002/bcp.70322](https://doi.org/10.1002/bcp.70322)

### IV - ÉVALUATION DE L'EFFET A LONG TERME SUR LA MORTALITÉ DE LA VACCINATION À ARNm CONTRE LA COVID-19

Une vaste étude (la première de ce type) a été menée à ce sujet par le Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE qui dépend de l'ANSM et de la CNAM. Les études disponibles à ce sujet ne concernaient que le court terme (jusqu'à 3 mois).

Cette étude de cohorte nationale a évalué l'association entre la vaccination par vaccins à ARNm contre la COVID-19 et la mortalité toutes causes à 4 ans chez les adultes âgés de 18 à 59 ans en France. Les données provenaient du Système national des données de santé (SNDS), couplé aux bases de vaccination (VAC-SI), hospitalières (PMSI) et à l'état civil.

Ont été inclus tous les individus vivants au 1<sup>er</sup> novembre 2021 ayant eu au moins un recours aux soins en 2020. Les patients étaient considérés comme exposés au vaccin à ARNm s'ils avaient reçu une première dose entre le 1<sup>er</sup> mai et le 31 octobre 2021. Les individus non vaccinés au 1<sup>er</sup> Novembre 2021 constituaient le groupe de comparaison. Le suivi s'arrêtait au décès, à l'administration d'un vaccin COVID-19 chez les non-exposés, ou à la fin de l'étude, le 31/03/2025.

L'analyse principale reposait sur des modèles de Cox pondérés par la probabilité inverse de traitement, tenant compte des caractéristiques sociodémographiques et de 41 comorbidités.

Au total, 22,7 millions d'individus vaccinés et 5,9 millions de non-vaccinés ont été suivis pendant une médiane de 45 mois. Les personnes vaccinées étaient légèrement plus âgées, plus souvent des femmes et présentaient davantage de comorbidités cardiométaboliques. Durant le suivi, 98 429 décès sont survenus chez les vaccinés (0,4 %) et 32 662 chez les non-vaccinés (0,6 %). Après pondération, la vaccination était associée à une diminution de 25 % du risque de mortalité toutes causes (HR pondéré = 0,75 ; IC95 % : 0,75–0,76), incluant une réduction marquée de la mortalité liée à la COVID-19 sévère. Les résultats étaient cohérents quels que soient

l'âge, le sexe, le niveau socioéconomique, les comorbidités et le type de vaccin à ARNm. Lorsque le type de décès était pris en compte, la vaccination était associée à une diminution très importante (74%) du risque de décès par COVID-19 (HR pondéré = 0,26 ; IC95 % : 0,22–0,30).

Etonnamment, le vaccin semblait protéger de tous les types de décès, incluant les décès par suicide, par noyade, ou par accident de la route montrant un potentiel biais de confusion.

Même si ces résultats peuvent être considérés comme très rassurants, il peut y avoir des biais de confusion du fait en particulier des informations non mesurables dans les bases médico-administratives. Les auteurs ont limité ce biais de confusion en ajustant les modèles sur de nombreuses variables. Cependant, la protection significative de la vaccination vis-à-vis des contrôles négatifs (hospitalisation pour traumatisme et hospitalisation pour blessure involontaire) tend à confirmer ce biais de confusion.

Il est également important de noter que toutes les personnes n'ayant pas eu recours au système de santé en 2020, qui sont *de facto* en bonne santé, n'ont pas été incluses dans cette étude.

Il faut donc retenir que le vaccin COVID-19 n'est pas associé à une surmortalité à long-terme et qu'il semble efficace sur le décès par COVID-19.

Semenzato L. et al. Covid-19 mRNA vaccination and 4-year all-cause mortality among adults aged 18 to 59 years in France. JAMA Network open 2025 ; 8(12) : e2546822.

DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2025.46822](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.46822)

ANSM. Vaccins à ARN messager contre le Covid-19 : ils n'augmentent pas le risque de mortalité à long terme. 04/12/2025.

## V - EFFETS CARDIOMÉTABOLIQUES DIFFÉRENTS D'UN ANTIDÉPRESSEUR À UN AUTRE

Une vaste méta-analyse a été réalisée à ce sujet portant sur 151 études cliniques randomisées et sur 17 enquêtes de suivi de pharmacovigilance au niveau de la FDA. Les études cliniques sélectionnées étaient des essais randomisés versus placebo et évaluant un antidépresseur utilisé en monothérapie avec des données sur le poids, la PA, la FC, l'intervalle QTc, la cholestérolémie, la glycémie, la natrémie, la kaliémie, les transaminases et les

phosphatases alcalines, l'urée, la créatinine. Les patients inclus dans cette analyse étaient au nombre de 58 534 et le nombre d'antidépresseur de 30. La durée moyenne de traitement était de 8 semaines.

Les résultats de cette analyse font état de différences pouvant être très significatives.

Ainsi, l'évolution du **poids** se fait vers la baisse (significative) de celui-ci sous agomélatine (- 2,4kg)

et à un degré moindre sous moclobémide, fluoxétine, sertraline, venlafaxine... Elle se fait au contraire vers la prise de poids pour la maprotiline (+ 1,8kg) et, à un moindre degré pour les antidépresseurs tricycliques et la fluvoxamine.

La **fréquence cardiaque** est réduite sous fluvoxamine (-8/min) et au contraire accélérée (+ 14) sous nortriptyline ainsi qu'à un degré moindre sous les autres antidépresseurs tricycliques et sous doxépine. Pour la plupart des antidépresseurs, il n'est pas noté de variations significatives du niveau de **pression artérielle** (légère majoration cependant sous nortriptyline et doxépine).

Une augmentation de la **cholestérolémie totale** est mise en évidence avec la paroxétine, la duloxétine, la venlafaxine. La **glycémie** est légèrement majorée sous duloxétine.

Enfin, il n'a pas été retrouvé avec les différents antidépresseurs évalués de modification de la natrémie, de la kaliémie, des taux d'urée et de créatininémie, ni de l'intervalle QTc. Des élévations (de faible amplitude) des transaminases et des phosphatases alcalines ont été mises en évidence avec la duloxétine. A connaître dans la mesure où des cas d'hépatites cholestatiques ont été rapportés dans la littérature.

Ces résultats pourraient être pris en considération dans le choix d'un antidépresseur mais ils ne concernent que des effets à relativement court terme, la prise de ces médicaments se faisant en fait souvent sur des durées plus prolongées.

Pilllinger T. et al. The effects of antidepressants on cardiometabolic and cardiometabolic and other physiological parameters : a systematic review and network analysis. Lancet. 2025 ; 406 : 2063-77.

## VI - SEMAINE DE PHARMACOVIGILANCE DES HAUTS-DE-FRANCE

Les présentations de la semaine de pharmacovigilance sont disponibles sur la chaîne YouTube des CRPVs Hauts-de-France : <https://www.youtube.com/@crpvshauts-de-france3420/videos>

### A. Médicaments aux propriétés anticholinergiques et performance cognitive dans la maladie rénale chronique (Agathe Mouheb, Amiens)

Les personnes atteintes d'insuffisance rénale chronique présentent un risque majoré de troubles cognitifs pouvant, mais cela n'avait pas encore été démontré, être favorisé par la prise de médicaments anticholinergiques.

Le but de l'étude qui a été présentée a fait l'objet en 2024 d'une publication dans la revue American Journal of Geriatric Society. Cette étude a été menée sur les données de la cohorte prospective CKD-REIN portant sur 3007 patients atteints de maladie rénale chronique (ni dialysés, ni transplantés) d'âge médian de 69 ans dont 65% d'hommes et suivis par un néphrologue pendant 5 ans.

L'impact de la charge anticholinergique (évaluée par de l'échelle ACB dont les scores vont de 1 charge faible à 3 charge élevée) a été évalué sur les performances cognitives (apprécié par l'échelle MMSE ; Mini Mental State Examination), un score > 24/30 correspondant à un trouble cognitif.

A l'inclusion, 52% des patients prenaient au moins un médicament aux propriétés anticholinergiques, mais la plupart d'entre eux (70%) présentaient une charge anticholinergique faible, 11% présentant une charge anticholinergique élevée.

Il était montré qu'une charge anticholinergique élevée était associée à une probabilité plus forte de présenter des troubles cognitifs.

Les médicaments en cause étaient majoritairement des psychotropes (antipsychotiques, anxiolytiques, antidépresseurs), l'hydroxyzine et l'amitriptyline étant les deux psychotropes les plus souvent concernés.

Cette étude confirme l'importance de faire preuve de prudence dans la prescription de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique.

### B. Une année de pharmacovigilance (Julien Moragny, Amiens)

Comme tous les ans, ont été présentées quelques-unes des principales actualités de pharmacovigilance de l'année écoulée et des mesures de prévention prises au niveau national pour améliorer le bon usage et la sécurité d'utilisation des médicaments.

En ce qui concerne **grossesse et médicaments antiépileptiques**, les conditions de prescription de la carbamazépine, du topiramate, du valproate et de ses dérivés ont évolué avec maintenant la nécessité d'une attestation d'information partagée renouvelée annuellement à présenter au pharmacien à chaque délivrance aux filles, adolescentes, femmes en âge de procréer. La limitation de la prescription concerne également les hommes pour le valproate, ceci à la suite des résultats d'une étude (sur le registre EPI-MERES) montrant un plus grand nombre de troubles du neurodéveloppement chez des enfants dont le père était traité par cet antiépileptique par comparaison à des enfants dont le père était traité par d'autres antiépileptiques.

Ont ensuite été présentées des données mettant en évidence un **risque de méningiome associé à la prise de désogestrel** dans le cadre d'une contraception orale chez des femmes âgées de plus de 45 ans. Ce risque est cependant beaucoup plus faible que celui mis en évidence antérieurement avec la cyprotérone, la chlormadinone et le nomégestrol et il n'apparaît qu'après 5 ans d'exposition (1 cas pour 17000 femmes exposées sur une telle durée). Ce risque n'a pas été objectivé avec le lévonorgestrel.

Deux études (EPI-PHARE) ont montré l'**efficacité des mesures de prévention** qui avaient été mises en place vis-à-vis des risques précédemment évoqués :

1. Depuis 2020, baisse de 97% de l'utilisation de nomégestrol et de chlormadinone avec, parallèlement, réduction très importante des interventions pour méningiomes.
2. Des conclusions analogues viennent d'être rapportées concernant la diminution très importante d'expositions *in utero* aux antiépileptiques à risque malformatif, en particulier le valproate et ses dérivés.

Pour la **vaccination anti-HPV**, son suivi n'a pas objectivé de signal de sécurité pour la campagne 2025 (comme pour la précédente), seulement des réactions non graves au site d'injection et la nécessité d'une surveillance d'une quinzaine de minutes en position allongée ou assise au sol (en raison d'un risque initial de malaise syncopal).

Le **vaccin anti-chikungunya Ixchiq** a vu son utilisation suspendue après le début de la campagne de vaccination du fait de deux décès (chez des personnes ayant d'importantes comorbidités). Après réévaluation, cette décision a été levée du fait de l'efficacité très importante de ce vaccin vis-à-vis des populations concernées (Réunion, Mayotte...).

Les conditions de prescription de la **codéïne** et du **tramadol** ont été modifiées (sur ordonnances sécurisées) et pour les spécialités à base de codéïne, prescription au maximum pendant 12 semaines.

Pour la **pseudoéphédrine**, celle-ci ne sera plus disponible que sur prescription médicale (obligatoire maintenant), en raison du risque de vasoconstriction cérébrale alors que l'efficacité de cet agent décongestionnant est très discutable.

De **nouvelles présentations des hypnotiques zolpidem et zopiclone** (avec réduction du nombre des unités thérapeutiques à 5 ou 7/boîte) sont maintenant disponibles pour éviter des durées trop excessives de prise de ces médicaments.

Il vient d'être rappelé le risque, plusieurs fois évoqué de survenue d'**ulcérasions sous nicorandil**, celles-ci pouvant avoir des conséquences graves en particulier au niveau digestif (cas de perforation), quelle que soit la durée du traitement.

Le **finastéride**, inhibiteur de 5-α réductase qui réduit la synthèse de testostérone, utilisé en particulier pour traiter l'alopecie chez l'homme peut être responsable de troubles de la fonction sexuelle ainsi que de troubles psychiatriques que l'ANSM souhaite ajouter à la liste des effets indésirables dans le RCP de ce médicament. Il n'a pour l'instant, été retenu au niveau européen, qu'une mention sur le risque d'idées suicidaires.

Le thème **paracétamol et grossesse** a défrayé la chronique en septembre 2025, à la suite d'une déclaration médiatisée du président des USA. Le risque d'autisme/hyperactivité des enfants qui avaient été exposés *in utero* n'est cependant pas prouvé même s'il ne peut être formellement exclu. A ce sujet, il a été rappelé les règles de bon usage du paracétamol aux doses les plus faibles possibles et durées de prise les plus courtes possibles.

#### C. Mise en place d'une consultation de pharmacovigilance (Pauline Eva Pecquet, Amiens)

Cette consultation a été mise en place progressivement d'abord dans un objectif de

pharmacovigilance plus spécifiquement néphrocardiologique puis neurologique pour s'étendre ensuite. Ses objectifs sont de mener une enquête pour répondre à une suspicion d'effet indésirable médicamenteux (EIM) en la documentant, l'évaluant par des examens complémentaires adaptés dont des dosages pharmaco-toxicologiques, en réalisant une enquête bibliographique pour discuter en équipe de l'imputabilité d'un ou plusieurs médicaments et enfin, en accord avec le patient, en enregistrant la notification d'EIM.

Les autres motifs de consultation peuvent être la prévention d'EIM par réaction croisée en cas d'antécédent d'EIM, la discussion des risques d'interaction en cas de polymédication, ou l'aide à la décision thérapeutique en cas de terrain à risque (insuffisances d'organe, poids extrêmes, polypathologies, antécédents particuliers, grossesse, allaitement...)

Le patient est adressé à cette consultation avec son accord par un médecin ou un pharmacien après contact avec le service (numéros pour cette consultation 03 22 08 70 96 ou 03 22 08 70 92).

#### **D. Présentation de 10 années de suivi du vaccin Bexsero® par les CRPV de Rouen et Amiens (Nathalie Massy et Valérie Gras)**

Ces deux CRPV ont été concernés par le suivi de ce type de vaccins, ce qui s'explique par une hyperendémie d'infections invasives à méningocoque de sérogroupe B (B14) qui a commencé en Seine-Maritime en 2003 puis qui s'est propagé dans la Somme à partir de 2008.

Le premier vaccin utilisé était le **MenBvac®** qui avait été utilisé antérieurement en Norvège. L'utilisation avait été rendue possible initialement malgré une absence d'AMM.

Ce vaccin a ensuite été remplacé fin 2013 par le **Bexsero®** qui a disposé d'une AMM avec suivi renforcé.

Depuis 2021, le **Trumemba®** est un vaccin disponible dans la même indication mais seulement après l'âge de 10 ans. L'ensemble de ces vaccins fait l'objet d'un suivi par les CRPV de Rouen et d'Amiens.

Avec le **Bexsero®**, les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient des symptômes de réactogénicité (réactions locales, fièvre) et dans quelques cas des convulsions. Globalement, il

s'agissait surtout de phénomènes douloureux avec difficulté à mobiliser le membre où avait eu lieu l'injection intramusculaire du vaccin. En raison de la forte réactogénicité de ce vaccin, une utilisation préventive de paracétamol est recommandée par le RCP.

Les effets indésirables identifiés au cours du suivi (et qui ont été ajoutés au RCP) sont des adénopathies et parmi les réactions locales, des nodules au site d'injection dont la présence peut être prolongée. Ont également été rapportées des irritations méningées et des réactions vaso-vagales (surtout chez les adolescents avec rash et fièvre, céphalées). Parmi les effets indésirables notifiés, on retrouve la notion de purpuras thrombopéniques ou vasculaires (non confirmée mais toujours sous surveillance), des cas d'œdèmes aigus hémorragiques du nourrisson (OAHN) correspondant à des vascularites leucocytoclasiques bénignes. Ces cas ont une chronologie évocatrice même si une origine d'infection concomitante ne peut être éliminée et ce signal est en cours d'évaluation. Ont enfin été rapportés des cas d'hypertrichose et de pigmentation autour du point d'injection qui sont peu graves et ont été rapportés également avec d'autres vaccins contenant notamment de l'aluminium comme adjuvant.

Sont également signalées des **erreurs** pouvant survenir lors de l'utilisation, comme des erreurs dans les conditions de stockage (d'où problème de stabilité du vaccin, risque de gaspillage) ainsi que des erreurs de vaccins (pas d'interchangeabilité entre Bexsero et Trumenba).

#### **E. Actualités en addictologie : CBD, quand l'étiquette masque des substances dangereuses (Pr Sophie Gautier, CEIPA des Hauts-de-France, Lille)**

Le CBD (cannabidiol) est une molécule de plus en plus à la mode. Cette substance est une substance naturelle présente dans le chanvre. C'est un phytocannabinoïde comme le THC (tétrahydrocannabinol) mais qui a beaucoup moins d'effet sur les récepteurs CB1, d'où une réputation d'absence de risque de toxicité. Ce produit est recherché pour des effets favorables sur le sommeil, le stress, la douleur. Il possède des effets anti-convulsifs. Il existe d'ailleurs un médicament à base de CBD, l'Epidyolex® ayant des indications reconnues par une AMM dans certains types d'épilepsie.

Depuis 2021, le CBD est en vente libre (à la condition qu'il contienne moins de 0,3% de THC) ceci sans allégation thérapeutique. Il est vendu en magasin dans les boutiques CBD, sur des distributeurs automatiques, sur internet (sous formes de liquides pour cigarettes électroniques, produits fumés, bonbons, denrées alimentaires) ainsi qu'en pharmacie.

Une alerte de l'ANSM en mars 2025 a fait état d'un risque d'interactions médicamenteuses pouvant être induites par le CBD du fait d'un effet inhibiteur puissant de certains cytochromes (2B6 ; 2C19, 3A4) avec risque de surdosages en antivitamines K, anti-épileptiques, immunosupresseurs.

Depuis 2024, sont rapportés aux CEIP et aux centres anti-poison des cas d'intoxications avec les produits à base de CBD. Deux cas ont été présentés :

- Dans un cas, palpitations et attaque de panique, hospitalisation en urgence. L'analyse du produit confirme la présence de CBD, mais retrouve également du THC (à 1%, donc très supérieur au taux autorisé),
- Dans l'autre cas, le CBD est pris pour permettre l'arrêt de la prise de THC. Il est retrouvé dans ce cas la présence d'un cannabinoïde de synthèse associé au CBD.

Des cas similaires se multiplient, l'ANSM et l'ANSES ont publié en septembre 2025 une information sur la diffusion de produits « adultérés » où le CBD est associé à des cannabinoïdes de synthèse plus puissants que le THC, responsables de plusieurs centaines de ces situations. La liste de ces produits de synthèse qui agissent sur les mêmes récepteurs aux cannabinoïdes est constamment mise à jour. Ces produits ne sont détectables que dans des laboratoires très spécialisés de toxicologie.

#### **F. Intoxications médicamenteuses volontaires chez l'adolescent (Touria Mernissi, Amiens)**

Les données épidémiologiques les concernant sont insuffisantes du fait d'une absence d'enregistrement leur étant spécifique. Celles-ci

émanent essentiellement des Centres Anti-poison, mais ceux-ci ne sont pas appelés systématiquement, ou de données d'hospitalisation via le PMSI. Dans celles-ci, les adolescentes et jeunes femmes adultes y étaient largement sur-représentées. L'adolescence représente, en effet, une période de vulnérabilité psychologique.

La présentation fait état de l'évolution des méthodes analytiques facilitant le dépistage toxicologique (techniques de chromatographie couplée à une détection UV ou en spectrométrie de masse) faisant suite aux techniques immunochimiques utilisées initialement.

L'étude a été réalisée rétrospectivement chez les adolescents (12-18 ans) pour lesquels a été menée une analyse de criblage toxicologique au CHU d'Amiens pour une intoxication médicale volontaire. Sur l'année 2024, 89 cas ont fait l'objet d'un tel criblage. Il s'agissait dans 93% de filles, avec un âge moyen de 15 ans. La symptomatologie clinique (56% des cas étant classés graves et justifiant une hospitalisation en service de réanimation et/ou une hospitalisation de plus de 5 jours) était d'ordre neuropsychique, puis gastro-intestinal et ensuite cardiovasculaire.

Les classes de médicaments en cause étaient par ordre de fréquence des anxiolytiques, des analgésiques et antipyrétiques (le paracétamol étant le principe actif le plus fréquemment utilisé dans ces intoxications), puis les antipsychotiques, les antidépresseurs (essentiellement des ISRS), les anti-histaminiques... Dans 56% des cas, il apparaissait qu'au moins une des molécules en cause dans ces intoxications correspondait à des traitements utilisés au domicile.

En ce qui concerne le suivi de ces intoxications volontaires, il était retrouvé dans 49% des cas, la notion d'une récidive et dans 40%, d'un suivi pédopsychiatrique.

Une des limites de cette évaluation est de pouvoir passer à côté des molécules non ciblées par des techniques d'analyse.

Ce phénomène apparaît préoccupant, nécessitant de renforcer les méthodes de prévention dont le suivi pédopsychiatrique.

## ARIPIPRAZOLE (Abilify®,...) Hyponatrémie

Le développement de SIADH (sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) est associé dans un tiers des cas à la prise de médicaments dont des antipsychotiques mais l'imputabilité de ceux-ci est souvent difficile à établir. Le cas rapporté dans cette publication est très suggestif du rôle de l'aripiprazole du fait de la notion d'une correction de l'hyponatrémie après arrêt du traitement et de sa réapparition lors de la reprise de celui-ci. *McGuire N et al. Aripiprazole-Induced Hyponatremia Observed Upon Rechallenge: A Case Report. Journal of Pharmacy Practice. 28 oct 2025;08971900251394100. DOI:10.1177/08971900251394100*

## CARBOXYMALTOSE FERRIQUE (Ferinject®) Thrombopénie

Patient de 42 ans présentant une anémie chronique par carence en fer chez qui ce traitement IV a été introduit lors d'une hospitalisation pour une hémorragie hémorroïdaire avec chute des taux d'hémoglobine et chute du taux de plaquettes après la première perfusion, s'aggravant lors de la seconde. Pas d'anomalie du bilan hépatique. A distance de l'administration de fer injectable, remontée puis normalisation du taux de plaquettes. Pas d'évidence d'autre explication possible à la thrombopénie (infection, pathologie auto-immune, hémopathie maligne,...) *Costantini N et al. Case Report: Thrombocytopenia Induced by Intravenous Ferrous Carboxymaltose. American Journal of Therapeutics [Internet]. 5 nov 2025 [cité 16 déc 2025]; Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1097/MJT.0000000000002022D> DOI:10.1097/MJT.0000000000002022*

[Internet]. 5 nov 2025 [cité 16 déc 2025]; Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1097/MJT.0000000000002022D> DOI:10.1097/MJT.0000000000002022

## DULOXETINE (Cymbalta®,...) Bâillements excessifs très gênants

Effet indésirable de plus en plus reconnu comme pouvant être lié à des traitements antidépresseurs. Des cas ont été rapportés avec différents antidépresseurs, clomipramine, fluoxétine, citalopram, sertraline, paroxétine, venlafaxine.... Rôle proposé de la sérotonine. Patient de 59 ans, sans antécédent neuropsychiatrique chez qui sont apparus des troubles dépressifs. Instauration d'un traitement par duloxétine 30mg/j. Dès la mise en route du traitement, apparition de phénomènes de bâillements (20 à 30 reprises/jour) non associés à des phénomènes de sédation mais source de gêne majeure dans la vie quotidienne. En raison de la sévérité et du caractère persistant de ces bâillements, arrêt du traitement par la duloxétine qui a été remplacée par l'agomélatine ce qui a entraîné l'arrêt définitif des bâillements dès les 24 heures suivantes. *Dong Y-Y et al. Excessive Yawning Induced by Duloxetine in a Patient With Depression With Successful Agomelatine Substitution: A Case Report. American Journal of Therapeutics [Internet]. 7 nov 2025 [cité 16 déc 2025]; Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1097/MJT.0000000000002032D> DOI:10.1097/MJT.0000000000002032*

## HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquenil®,...) Cardiomyopathie

Patiene âgée de 69 ans traitée depuis 6 mois par hydroxychloroquine pour une polyarthrite rhumatoïde. Survenue de douleurs thoraciques d'effort. Le bilan alors réalisé incluant une IRM myocardique conclut à une cardiomyopathie infiltrative pouvant être à l'origine d'une dysfonction microvasculaire coronaire. A la biopsie, accumulation intramycardique de lysosomes avec, en microscopie électronique, présence de myofibres dans des corps myéloïdes électrodenses. Arrêt de l'hydroxychloroquine et évolution très progressivement favorable des douleurs thoraciques et de la capacité d'effort. *Richards D et al. Coronary Microvascular Dysfunction Related to Hydroxychloroquine-Induced Cardiomyopathy. JACC: Case Reports. oct 2025;30(31):105337. DOI:10.1016/j.jaccas.2025.105337*

**IVABRADINE  
(Procoralan®,...)**  
**Effets indésirables cardiaques et oculaires**  
Etude de disproportionnalité réalisée à partir de la base de données de pharmacovigilance de la FDA (FAERS) concluant à un profil de sécurité satisfaisant, les deux principaux types d'effets indésirables rapportés dans cette base étant des effets cardiaques et ophthalmologiques, respectivement bradycardie, tachycardie supraventriculaire et phosphènes. Ces derniers

sont la conséquence au niveau rétinien du mécanisme d'action expliquant leur effet anti-ischémique myocardique : l'inhibition des canaux If au niveau myocardique, mais ces canaux sont également présents au niveau rétinien.

*Yang J et al. Disproportionality Analysis of Ivabradine in the US FDA Adverse Event Reporting System: A Real-World Study Across Overall and Indication-Specific Populations. Am J Cardiovasc Drugs. sept 2025;25(5):703-713.*  
DOI:10.1007/s40256-025-00734-z

### **MÉTRONIDAZOLE (Flagyl®,...)** **Encéphalopathie**

Patiente âgée de 79 ans traitée par métronidazole ajouté à une antibiothérapie à large spectre pour abcès hépatique et suspicion d'amibiase. Dans les suites de l'introduction de ce traitement, altération de l'état mental et troubles cognitifs. Mise en évidence à l'IRM cérébrale d'images suggestives d'encéphalopathie. Après arrêt du traitement par métronidazole, évolution favorable avec amélioration rapide des fonctions cognitives. Importance de la détection rapide de troubles neuropsychiques pour interrompre le traitement en particulier chez les personnes âgées et/ou ceux présentant des comorbidités.

*Heidari Almasi M et al. From Treatment to Toxicity: Metronidazole-Induced Encephalopathy in a 79-Year-Old Woman. Clinical Case Reports. oct 2025;13(10):e71332.*  
DOI:10.1002/ccr3.71332

### **RITUXIMAB (Mabthéra®,...)**

#### **Thrombo-embolie veineuse**

Cas rapporté chez une patiente âgée de 56 ans traitée par rituximab pour une pemphigoïde bulleuse en poussée malgré un traitement par corticothérapie et azathioprine. 10 jours après la première administration de rituximab, survenue d'une thrombose veineuse profonde d'un membre inférieur et d'une embolie pulmonaire avec thrombus intracardiaque droit. Pas de facteur prédisposant telle qu'une chirurgie récente, immobilisation, pathologie néoplasique, hormonothérapie. Bilan de thrombophilie négatif. Imputabilité du rituximab évoquée. Traitement anticoagulant et arrêt définitif du rituximab. Evolution favorable sans récidive à distance d'évènement thrombo-embolique. Des cas avaient été identifiés dans la base de données OMS de pharmacovigilance. Rôle potentiel de la libération de cytokines, d'une dysfonction endothéliale, d'une atteinte vasculaire par complexes immuns associés à cet anticorps monoclonal ciblant l'antigène CD20 des lymphocytes B indiqué dans des hémopathies malignes et des pathologies auto-immunes.

*Wakil N et al. Complications thromboemboliques après un traitement par rituximab chez une patiente atteinte de pemphigoïde bulleuse : un cas clinique. Déc 2025;74(6):101957.*

DOI:10.1016/j.ancard.2025.101957