

VigipharmAmiens



Centre régional de
pharmacovigilance
d'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

Pr. M. Andréjak

Ont également participé à ce numéro :

K. Masmoudi
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'inté-
rêt.

Les anciens numéros et une
fiche de déclaration sont dis-
ponibles sur notre site web :

<http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens>

Reflets de la littérature :

<https://www.zotero.org/vigi-pharmamiens/items>

I - INFORMATIONS DE L'ANSM, DES AUTRES AGENCES DU MÉDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE 2

- A – Nouveau message de l'ANSM concernant le paracétamol chez les enfants et les adolescents 2
- B – Alerte sur les tensions d'approvisionnement en quétiapine (Xéroquel LP®, ...)..... 2
- C – Rappel de l'ANSM sur le bon usage des fluoroquinolones 2
- D – Injections de toxine botulinique : à réserver aux professionnels de santé habilités 3
- E – Rappel sur le risque d'erreur médicamenteuse avec le méthotrexate par voie orale 3
- F – Augmentation très faible (mais significative) du isqué de méningiome sous contraception à base de désogestrel 4
- G – Cannabidiol et prise de médicaments. Risques d'interactions 4
- H – Risque suicidaire non démontré de la doxycycline 5

II – RÉÉVALUATION DU RISQUE DE THROMBOSE VEINEUSE ASSOCIÉE A LA CONTRACEPTION HORMONALE 5

III - RÉÉVALUATION DU RISQUE DE THROMBOSE ARTÉRIELLE ASSOCIÉE A LA CONTRACEPTION HORMONALE 5

IV - UNE NOUVELLE ÉTUDE ÉVALUANT LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE ASSOCIÉ AU TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF DE LA MÉNOPAUSE 6

V - RISQUES IMPORTANTS EN CAS DE PRISE D'AINS PAR UN PATIENT INFECTÉ PAR LE STREPTOCOQUE 7

VI – EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE TROUBLES COGNITIFS MAJEURS 7

VII - ENQUÊTE DANOISE SUR LES MÉDICAMENTS POUVANT ÊTRE ASSOCIÉS A LA SURVENUE D'ÉVÈNEMENTS CARDIOVASCULAIRES 8

VIII - NOUVELLE CAMPAGNE DE L'ANSM POUR SENSIBILISER AU BON USAGE DES BENZODIAZÉPINES ET MÉDICAMENTS APPARENTÉS 9

REFLETS DE LA LITTÉRATURE 10

Rappel : Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien 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 – Nouveau message de l'ANSM concernant le paracétamol chez les enfants et les adolescents

Ce message fait suite au signalement de nouveaux cas d'intoxications par le paracétamol chez des enfants dont certaines volontaires ont été médiatisées récemment.

Il s'adresse d'une part aux parents, d'autre part aux pharmaciens. Il est rappelé le risque majeur d'hépatotoxicité du paracétamol en cas de surdosage, celui-ci étant la première cause de greffe hépatique d'origine médicamenteuse.

Il est rappelé aux parents la nécessité de contacter immédiatement un centre anti-poison ou un service d'urgence (par le 15, le 18 ou le 112), ceci même si le surdosage en paracétamol n'entraîne pas initialement de symptômes c'est-à-dire avant que n'apparaissent nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, hypersudation... Ce risque existe en cas d'utilisation de doses supérieures à la dose maximale recommandée par prise ou par jour (doses dépendant du poids, mentionnées sur la notice et sur l'ordonnance en cas de prescription).

Il est rappelé l'importance de garder ces médicaments hors de portée des enfants.

Il est enfin rappelé dans ce message aux pharmaciens que la délivrance des médicaments à base de paracétamol aux enfants et adolescents n'est autorisée qu'avec le consentement des parents et que la délivrance à un adulte doit être associée à un rappel des risques liés au surdosage.

ANSM. Paracétamol : attention aux intoxications volontaires par des enfants et des adolescents. 21.02.2025.

B – Alerte sur les tensions d'approvisionnement en quétiapine (Xéroquel LP®,...)

La quétiapine (Xéroquel LP® et génériques) fait partie de la liste des médicaments classés essentiels et son utilisation est particulièrement justifiée dans des pathologies graves comme la schizophrénie et les troubles bipolaires. Il existe actuellement des tensions très importantes d'approvisionnement de ce médicament qui s'expliquent par des problèmes

de production par son unique fabricant de ce médicament.

L'ANSM a donc mis en place des mesures pour faire face aux problèmes liés à cette situation.

Il est demandé aux prescripteurs de ne pas initier de nouveaux traitements avec des formes disponibles de quétiapine (Xéroquel LP 50mg, 300mg et 400mg) sauf en cas d'épisode dépressif caractérisé entrant dans le cadre d'un trouble bipolaire.

Pour toutes les autres indications, il est demandé de prescrire dans la mesure du possible, une alternative adaptée en fonction de la situation du patient. Se pose d'autres médicaments qui font également l'objet de tensions d'approvisionnement comme la rispéridone, l'amisulpride et les dérivés de valproate, divalproate de sodium, valpromide, ils ne doivent pas être prescrits en alternative à la quétiapine.

Les alternatives thérapeutiques sont détaillées dans le message d'information de l'ANSM.

ANSM. Fortes tensions d'approvisionnement en quétiapine (Xéroquel LP et génériques) : premières conduites à tenir. 06/02/2025.

C – Rappel de l'ANSM sur le bon usage des fluoroquinolones

Les fluoroquinolones utilisables par voie orale ou injectable sont des antibiotiques antibactériens qui sont **très efficaces** mais qui doivent être **réservés à certaines infections graves** pouvant engager le pronostic vital. Du fait de certains effets indésirables graves, rares mais pouvant être invalidants et persister à long terme (atteintes musculaires, articulaires et neurologiques), leur utilisation doit en effet être limitée et ne pas concerner les situations où le recours à d'autres antibiotiques est possible. De plus, les fluoroquinolones sont une classe d'antibiotiques particulièrement responsables de résistance bactérienne.

Des recommandations en ce sens ont été formulées depuis plusieurs années, ce qui a été à l'origine d'une réduction de l'utilisation de ces antibiotiques

d'environ 50% entre 2014 et 2023, selon les données du SNDS (Système National des Données de Santé) analysées par le groupement EPIPHARE, réduction en fait jugée insuffisante.

L'utilisation de ces antibiotiques en France apparaît plus faible que la moyenne d'utilisation en Europe bien que celle-ci reste supérieure à celle de certains pays européens. Une enquête menée par des CRPV en France sur la période 2017-2023 fait état de **la persistance d'effets indésirables graves et invalidants dans des situations de mésusage** (utilisations non conformes au RCP et/ou aux recommandations des sociétés savantes).

Il est de ce fait rappelé que les fluoroquinolones ne doivent pas être prescrites :

- pour des infections non sévères et spontanément résolutive,
- pour la diarrhée du voyageur ou des infections urinaires basses récidivantes,
- pour des infections non bactériennes,
- pour des infections de sévérité légère à modérée (comme cystite, exacerbation de BPCO, rhinosinusites et otites moyennes aiguës sauf si pas d'alternative appropriée).
- en cas d'antécédents d'effets indésirables graves avec cette famille de médicaments.

Par ailleurs, il convient dans la mesure du possible de ne pas associer fluoroquinolones et corticoïdes (risque fortement majoré de tendinopathie).

ANSM. Fluoroquinolones : nous rappelons l'importance du bon usage de ces antibiotiques. 20/02/2025.

D – Injections de toxine botulinique : à réserver aux professionnels de santé habilités

La toxine botulinique est une neurotoxine puissante ayant un effet curaromimétique en bloquant la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire.

L'ANSM fait état de 8 cas graves de botulinisme rapportés en 2024 liés à des injections de toxine botulinique par des prestataires d'esthétique.

Ces injections (illégales) ont été à l'origine de difficultés à parler ou à avaler d'où des fausses routes, de difficultés à la marche, de vision floue ou double, de gêne respiratoire dont des cas ayant nécessité une trachéotomie. Il est rappelé à cette occasion que

l'injection de toxine botulinique est réservée à des professionnels de santé habilités et entraînés pour ce type d'injection : médecins spécialistes en chirurgie plastique, reconstructive et esthétique, en dermatologie, en chirurgie de la face et du cou et maxillo-faciale et en ophtalmologie.

ANSM. Des pratiques illégales d'injection de toxine botulinique mettant en danger les utilisateurs. 27/02/2025.

E – Rappel sur le risque d'erreur médicamenteuse avec le méthotrexate par voie orale

Malgré les alertes répétées à ce sujet, des cas graves d'accidents de surdosage en méthotrexate sont toujours rapportés, avec pour certains des évolutions fatales, avec sa forme orale (Imeth®, Novatrex®, Imenor® génériques), utilisée dans les indications de maladies inflammatoires (psoriasis, rhumatisme psoriasique, polyarthrite rhumatoïde) ainsi que dans les leucémies aiguës lymphoblastiques.

Ces accidents s'inscrivent dans la liste de « never events » (accidents qui ne devraient pas se produire car liés à des erreurs d'administration). Pour cette raison, l'ANSM vient de répéter et d'actualiser son message à ce sujet.

Il est rappelé l'importance :

- de bien s'assurer lors de chaque prescription/renouvellement et dispensation que les patients ont bien compris que la prise du médicament ne doit se faire qu'un jour par semaine et décider en concertation avec eux de ce jour,
- que la prise simultanée de certains médicaments en particulier AINS et IPP peut être à l'origine de surdosage en méthotrexate,
- que le surdosage peut se manifester par de la fièvre, des maux de gorge, des aphtes, de la diarrhée, des vomissements, des éruptions cutanées, des saignements, une faiblesse inhabituelle et, qu'il convient alors de contacter un médecin en faisant état de la prise de méthotrexate,
- qu'il faut utiliser la carte d'information présente dans la boîte où sont rappelés la dose de méthotrexate et les symptômes évocateurs de surdosage,
- qu'une attention particulière s'impose chez les patients âgés et/ou présentant des troubles cognitifs et que les personnes aidantes doivent être informées.

ANSM. Risque de surdosage en méthotrexate par voie orale : un médicament à prendre une fois par semaine, toujours le même jour. Actualisation du 13/03/2025.

F – Augmentation très faible (mais significative) du 4isque de méningiome sous contraception à base de désogestrel

Les données de l'étude GIS-EPI-PHARE (groupe-ment d'intérêt scientifique ANSM – CNAM) sur un risque éventuel de méningiome lié au désogestrel utilisé en contraception ont été analysées par un CST (Comité Scientifique Temporaire) mis en place pour discuter celles-ci. Il en a résulté des recommandations que l'ANSM vient d'actualiser.

En effet, l'étude a montré que la prise de désogestrel est associée à une majoration du risque de méningiome, après 45 ans et en cas d'utilisation prolongée (plus de 5 ans).

Les nouvelles recommandations formulées par l'ANSM concernent les pilules microprogestatives à base de désogestrel 75µg (Antigone®, Optimizette®, Elfasette®, Cérazette® et génériques) ainsi que les pilules oestroprogestatives correspondant à l'association désogestrel 150µg/ethinylestradiol (Desobel®, Mercilon®, Varnoline®, génériques) et l'implant contraceptif Nexplanon 68mg, implant pour usage sous-cutané contenant l'étonorgestrel, dérivé actif du désogestrel.

Il est recommandé lors de la réévaluation de la contraception de femmes âgées de plus de 45 ans ou en cas d'utilisation prolongée **d'informer la patiente de ce risque** même s'il est très nettement inférieur à celui observé lors des traitements par chlormadinone (Lutéran®...), cyprotérone (Androcur®...), médrogestone (Colprone®), nomégestrol (Lutényl®...) et médroxyprogestérone (Dépo Provera®).

Une IRM cérébrale devra être envisagée seulement en présence **de signes cliniques pouvant être évocateurs de méningiome** (maux de tête persistants, troubles visuels, faiblesse musculaire, troubles de l'équilibre, du langage, de la mémoire et apparition ou aggravation d'épilepsie) et **en cas d'exposition antérieure de plus d'un an à un ou à plusieurs progestatifs à risque.**

ANSM. Contraception et risque de méningiome : nouvelles recommandations. 20/03/2025.

G – Cannabidiol et prise de médicaments. Risques d'interactions

L'ANSM a diffusé une alerte sur le risque d'interactions entre cannabidiol (CBD), disponible sous de nombreuses formes, et un grand nombre de médicaments.

Le CBD est une substance cannabinoïde légalement disponible depuis 2015, commercialisée sous de nombreuses formes (huiles buvables, tisanes, bonbons, gâteaux, e-liquides pour cigarettes électroniques, comprimés...), également disponible sous forme de médicament (Epidyolex® solution buvable ayant des indications dans des formes particulières d'épilepsie).

Entre 2017 et 2023, 58 cas d'interactions du CBD avec des médicaments ont été recensés par les Centres AntiPoison (CAP). Des cas graves de telles interactions ont par ailleurs été enregistrés par des CRPV et des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance (CEIP).

Le CBD est un inhibiteur enzymatique notamment des cytochromes P450 (ref 10.1016/j.therap.2002.02.001) et plus particulièrement le CYP3A4 et le CYP2C19. Une liste (non exhaustive) de médicaments à risque d'interactions en cas d'association avec le CBD est fournie comportant :

- Des analgésiques : tramadol, morphine, diflunisal ou étodolac,
- Des anticoagulants : AVK, dabigatran...
- Des hypocholestérolémiants : fénofibrate, statines, gemfibrozil,
- Des immuno-suppresseurs : évérolimus, tacrolimus, sirolimus,
- Des anti-dépresseurs,
- Des anti-épileptiques,
- Des benzodiazépines,
- ...

Le CBD peut également être à l'origine de nausées, diarrhées, vertiges, somnolence, idées suicidaires, crises d'épilepsie....

Des recommandations sont formulées par l'ANSM à destination des patients, des pharmaciens et des médecins.

ANSM. Mélanger CBD et médicaments, ce n'est jamais anodin. 11/03/25. <https://ansm.sante.fr/melanger-cbd-et-medicament-ce-nest-jamais-anodin>.

H – Risque suicidaire non démontré de la doxycycline

Le PRAC (Comité de Pharmacovigilance de l'EMA) a réalisé une évaluation de ce risque suggéré par des données de la littérature et des déclarations de pharmacovigilance.

Pour cet antibiotique largement utilisé pour le traitement d'infections bactériennes ainsi que dans l'acné, la prévention du paludisme... toutes les don-

nées disponibles et la réalisation d'une étude épidémiologique « en vraie vie » ont été analysées. Il en a été conclu qu'il n'était pas possible d'établir un lien de causalité entre prise de doxycycline et risque suicidaire et qu'aucune mise à jour de RCP ne s'imposait. Une surveillance étroite reste cependant en place.

ANSM. Retour d'information sur le PRAC de décembre 2024 (25-28 novembre). 09/12/24.

II – RÉÉVALUATION DU RISQUE DE THROMBOSE VEINEUSE ASSOCIÉE A LA CONTRACEPTION HORMONALE

La contraception hormonale est un facteur reconnu de risque thrombo-embolique veineux (thrombophlébites, embolies pulmonaires) dont on sait qu'il peut varier en fonction de la dose et du type de progestatifs. Des auteurs danois ont cherché à actualiser les connaissances dans ce domaine en fonction de l'évolution des doses d'éthinylestradiol et de l'existence de nouveaux progestatifs. Yonis et al ont pour ce faire analysé l'ensemble des registres permettant de rassembler les données de toutes les femmes du Danemark âgées de 15 à 49 ans entre 1996 et 2021. Etaient exclues de cette analyse, les femmes qui avaient des antécédents thrombo-emboliques veineux ou artériels, de cancer, de thrombophilie, d'hépatopathie, de néphropathie, de traitement de stérilité, d'ovariectomie, d'hystérectomie, d'ovaire polykystique, d'endométriome.

Sur 8,46 millions de patientes-années, 2691 accidents thrombo-emboliques veineux ont été enregistrés. Leurs incidences étaient respectivement de 2,0/10000 patientes-années chez les non-utilisatrices de contraception hormonale, de 10,0 pour les pilules œstroprogestatives (risque x 4,6), de 8,1 pour les patchs œstro-progestatifs (x 5,0), de 8,1 pour les anneaux vaginaux contraceptifs (x 4,5), 3,6 pour les pilules de progestatifs seuls (x 1,8), 2,1

pour les DIU (x1), 3,4 pour les implants progestatifs (x1,8) et 11,9 pour les injections.

Dans cette étude, il a enfin été observé que les progestatifs dits de 3^{ème} génération (désogestrel, gestodène, norgestimate) étaient associés à un risque majoré par rapport à un progestatif de 2^{ème} génération (lévonorgestrel). C'est ce type de contraception hormonale qui est associé à l'incidence la plus élevée de thrombose veineuse.

Au total, confirmation d'un risque (très faible mais tout à fait significatif) de thrombose veineuse avec la contraception orale par rapport à l'absence de contraception alors que les dispositifs intra-utérins n'augmentent pas ce risque. Il faut également retenir de cette étude que le risque le plus élevé est associé aux pilules contenant un progestatif de 3^{ème} génération.

Pour les patchs et les implants, les données sont insuffisantes pour des conclusions formelles.

Yonis M. et al. Contemporary hormonal contraception and risk of venous thrombo-embolism. JAMA on-line le 10/02/2025. doi : [10.1001/jama.2024.28778](https://doi.org/10.1001/jama.2024.28778)

III - RÉÉVALUATION DU RISQUE DE THROMBOSE ARTÉRIELLE ASSOCIÉE A LA CONTRACEPTION HORMONALE

L'équipe danoise qui a réalisé l'étude présentée dans le chapitre précédent sur le risque de thrombose veineuse associée à la contraception orale a réalisé simultanément l'évaluation du risque de

thrombose artérielle (AVC ou infarctus du myocarde) de ce type de traitement chez les mêmes patientes.

Sur un total de 22 millions de personnes-années, l'incidence des **AVC** exprimée pour 100 000 personnes-années était de 18 pour les non-utilisatrices de contraception hormonale, de 39 pour les pilules œstroprogestatives, de 33 pour les pilules uniquement progestatives, de 23 pour les DIU de lévonorgestrel, de 46 pour les anneaux vaginaux, de 17 pour les patchs œstroprogestatifs, 28 pour les implants et 24 pour les injections.

L'incidence des **infarctus du myocarde** était de 8 (toujours pour 100 000 personnes-années) pour l'absence de contraception hormonale, 18 pour les pilules associant œstrogènes et progestatifs, 13 pour les pilules progestatives, 11 pour les DIU, 49 pour les anneaux vaginaux, aucune pour les patchs, les implants (mais ceci est rapporté pour un nombre beaucoup plus faible d'utilisatrices de ces méthodes). Le risque de thrombose artérielle (AVC ou

infarctus du myocarde) n'est pas retrouvé dans cette étude pour les DIU libérant le lévonorgestrel.

Le risque de toute forme de contraception hormonale même s'il est très faible, comme le montre cette étude, est confirmé alors que, dans le passé existaient des données contradictoires à ce sujet. Il est à prendre en considération en cas de facteur de risque vasculaire et il convient, bien entendu, de bien tenir compte du fait qu'un antécédent d'accident thrombo-embolique artériel comme veineux est une contre-indication absolue à la contraception hormonale, oestroprogestative.

Yonis H. et al. Stroke and myocardial infarction with contemporary hormonal contraception: real-world, nationwide, prospective cohort study. Br Med J 2025 DOI: [10.1056/NEJMoa1111840](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1111840)

IV - UNE NOUVELLE ÉTUDE ÉVALUANT LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE ASSOCIÉ AU TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF DE LA MÉNOPAUSE

De 1998 à 2004, plusieurs études randomisées ont clairement mis en évidence le risque potentiel qu'avait le traitement hormonal substitutif de la ménopause d'être associé à la survenue d'accidents cardiovasculaires. Il s'agit en particulier des études HERS (Heart and Oestrogen/Progestin Replacement Study) et WHI (Women's Health Initiative).

Depuis, les modalités d'un tel traitement destiné à contrôler les symptômes fonctionnels associés à la ménopause (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, anxiété, troubles mnésiques, sécheresse vaginale...) et de prévenir le risque de fracture osseuse (uniquement en cas de troubles climatériques) ont évolués.

Une étude récente vient d'être menée en Suède en utilisant des bases de données exhaustives de la population de ce pays. Ont été analysés les dossiers cliniques de 919 614 femmes âgées de 50 à 58 ans suivies entre 2007 et 2020, sans traitement hormonal antérieur, sans antécédent cardiovasculaire, de cancer, d'hystérectomie ou d'ovariectomie. 77 512 de ces femmes ont démarré un traitement hormonal substitutif et ont été suivies selon une méthodologie de simulation d'essai clinique.

Huit groupes ont été comparés : un sans traitement hormonal substitutif, les sept autres en démarrant par un traitement oral combiné soit continu, soit séquentiel, des traitements par œstrogène

seul, par œstrogène associé à un progestatif par voie locale ou par œstrogène par patch transdermique.

Les résultats de l'étude concluent à un risque seulement démontré pour 2 groupes :

- le traitement combiné per os avec + 21% d'accidents cardiovasculaires ischémiques et de +61% d'accidents thrombo-emboliques veineux,
- le tibolone (stéroïde de synthèse à effet progestatif et dont des métabolites ont un effet œstrogénique) avec un presque doublement des accidents ischémiques cardiaques et d'AVC ischémiques mais sans augmentation du risque thrombo-embolique veineux.

Johansson T. et al. Contemporary menopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease. Swedish nationwide register based emulated target trial. Br Med J 2024 nov 27: e78784 DOI: [10.1136/bmj-2023-078784](https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078784).

V - RISQUES IMPORTANTS EN CAS DE PRISE D'AINS PAR UN PATIENT INFECTÉ PAR LE STREPTOCOQUE

A.P. Jonville-Bera et J. Micallef des CRPV de Tours et de Marseille viennent de publier une revue des données disponibles sur un thème dont elles assurent le suivi depuis plusieurs années.

Le risque marqué d'aggravation des infections bactériennes cutanées ou pulmonaires à *Streptococcus pyogenes* lors de la prise se pose plus particulièrement pour les AINS et en particulier pour l'ibuprofène, le ketoprofène et le fénopropène utilisés pour traiter la fièvre ou la survenue de phénomènes douloureux.

Les données se sont accumulées pour attester du caractère aggravant marqué de ces médicaments au cours des infections streptococciques invasives.

La survenue de cas pédiatriques d'infections très sévères (dont 3 d'évolution fatale) à *Streptococcus pyogenes* après prise d'ibuprofène dans les 48 heures qui précèdent a été à l'origine d'une reprise de l'enquête nationale sur le sujet. L'enquête alors réalisée retrouvait en particulier 162 cas d'infections bactériennes graves dans les suites de la prise d'ibuprofène, 54 après ketoprofène pris pour fièvre

ou douleur aiguë. Il s'agissait pour l'essentiel d'infections streptococciques invasives dans la presque totalité des cas.

Il pourrait s'agir, en dehors du fait que la prise de ces médicaments peut retarder la mise en route de l'antibiothérapie et expliquer ainsi, au moins pour une part, le risque de sévérité de l'infection, d'un effet spécifique des AINS favorisant l'amplification de la diffusion des streptocoques. Ces médicaments pourraient en effet, comme mis en évidence expérimentalement, favoriser l'expression de la vimentine, protéine qui favorise la prolifération et la diffusion des streptocoques.

Des données expérimentales se sont multipliées pour conforter cette hypothèse et confirmer l'aggravation des infections streptococciques en cas d'administration d'AINS.

Jonville-Bera A.P., Micallef J. Impact délétère d'un anti-inflammatoire pris pour fièvre ou douleur aiguë en cas d'infection streptococcique. Accepté pour publication le 25/02/25 dans *Thérapies*. DOI: [10.1016/j.therap.2025.02.012](https://doi.org/10.1016/j.therap.2025.02.012).

VI – EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE TROUBLES COGNITIFS MAJEURS

Les effets indésirables médicamenteux (EIM) sont fréquents chez les personnes atteintes de démence. Une étude australienne vient d'évaluer ce risque chez des patients hospitalisés. Il s'agit d'une étude rétrospective sur dossiers médicaux et administratifs menée entre 2010 et 2021. Sur 7928 patients, 1876 (23,7%) ont été hospitalisés au moins une fois en raison d'un EIM.

Parmi ceux-ci, 300 patients (correspondant à 311 EIM) ont été tirés au sort et comparés à 300 témoins. Les EIM les plus fréquents étaient des insuffisances rénales aiguës (36%) suivis d'effets indésirables neuropsychiatriques (18%), cardiovasculaires (16%) et hématologiques (15%). Les diurétiques, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (ISRA) et les antithrombotiques étaient les principales classes de médicaments en cause.

Les EIM les plus fréquents correspondaient à des insuffisances rénales aiguës chez des patients traités par des ISRA et des diurétiques. Cette fréquence chez ce type de patients peut s'expliquer par celle de déshydratations liée à la mauvaise perception par ces patients de la sensation de soif. Un suivi régulier de la fonction rénale s'impose donc chez ces patients.

Le second type d'EIM retrouvé chez les patients ayant des troubles cognitifs était de type neuropsychique (confusion, délire,...) lié à des médicaments psychotropes fréquemment prescrits chez ces patients, en particulier les benzodiazépines et les antipsychotiques ainsi que des médicaments opioïdes.

Un autre type d'EIM chez ces patients correspondait à des saignements liés au traitement par anti-coagulants d'une fibrillation auriculaire pour prévenir la survenue d'AVC ischémique.

Les patients atteints de démence justifient plus particulièrement un suivi étroit de leurs traitements médicamenteux avec réévaluation régulière de leur indication, de la qualité de leur suivi....

VII - ENQUÊTE DANOISE SUR LES MÉDICAMENTS POUVANT ÊTRE ASSOCIÉS A LA SURVENUE D'ÉVÈNEMENTS CARDIOVASCULAIRES

La pharmacovigilance repose sur la notification spontanée d'effets indésirables pouvant être reliés à la prise d'un (ou de plusieurs) médicament(s). Elle a ses limites qui peuvent être liées à la survenue tardive d'événements indésirables par rapport à l'introduction du médicament, à l'apparition de pathologies fréquentes dans la population.... Les événements cardiovasculaires en sont un exemple. Ceci peut être à l'origine de retards dans la prise d'une décision appropriée en fonction du rapport bénéfice-risque.

Un exemple est celui du rofécoxib (Vioxx®) retiré du marché en 2004 après la survenue d'un grand nombre d'accidents cardiovasculaires avant que la relation entre la prise du médicament et ceux-ci n'ait pu être reconnue.

Une autre approche du rapport bénéfice-risque pour détecter un tel risque peut être l'analyse de bases de données de santé. Celle-ci a été utilisée au Danemark pour analyser tous les médicaments de prescription enregistrés de façon exhaustive dans ce pays et la survenue d'accidents cardiovasculaires entre 2000 et 2022 (infarctus du myocarde, AVC, insuffisance cardiaque, accidents thrombo-emboliques veineux, apparition d'une fibrillation auriculaire). Une méthodologie statistique appropriée a été utilisée dans le cadre d'un design case-cross-over.

Ont été identifiés 563 267 cas apparus pendant cette période (191 979 fibrillations auriculaires, 145 148 infarctus, 132 271 AVC, 71 821 insuffisances cardiaques, 16 127 accidents thrombo-emboliques veineux et 10 045 cas de myocardite). De nombreux cas ont été analysés comme correspondant à des biais (en particulier indication du médicament potentiellement suspect pouvant correspondre à une situation responsable par elle-même de risque cardiovasculaire).

Zaldi A.S. et al. Predictors of adverse drug reaction-related hospitalisations among people with dementia : a retrospective case-control study. *Drug Saf* 2024 ; 47 : 771-781

Par contre, étaient identifiées plusieurs associations potentielles non expliquées. Les deux principaux exemples concernaient d'une part le pantoprazole (essentiellement pour la survenue d'accidents thrombo-emboliques veineux puis d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et de myocardites) et l'oxazépam (essentiellement d'accidents thrombo-emboliques veineux puis d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et de fibrillation auriculaire). Ces deux médicaments présentaient un risque supérieur à celui des autres médicaments de leur classe thérapeutique. Ce risque n'était pas retrouvé dans les résultats des essais cliniques les concernant. On retrouve néanmoins dans la littérature d'une part une méta-analyse d'essais contrôlés concluant à une association significative entre IPP et risque cardiovasculaire.

D'autres part, pour les benzodiazépines, les données sont très contradictoires dans la littérature (moins ou plus d'événements cardiovasculaires) et il faut prendre en considération le fait que cette classe thérapeutique est utilisée dans le traitement de l'anxiété, des troubles du sommeil, qui sont par eux-mêmes associés à un risque cardiovasculaire.

Les résultats de cette étude doivent être analysés avec prudence et justifient en particulier le recours à d'autres approches pharmaco-épidémiologiques.

Abbasi SH. Et al. Acute cardiovascular effects associated with the use of prescription medications : a danish nationwide screening study. *Br J. Clin Pharmacol* 2025 (20 février) DOI: [10.1002/bcp.16406](https://doi.org/10.1002/bcp.16406)

VIII - NOUVELLE CAMPAGNE DE L'ANSM POUR SENSIBILISER AU BON USAGE DES BENZODIAZÉPINES ET MÉDICAMENTS APPARENTÉS

L'ANSM a lancé le 10 avril une nouvelle campagne de sensibilisation au bon usage des benzodiazépines. Ces médicaments restent en effet très prescrits et sur des durées trop souvent excessives.

La France est le 2^{ème} plus gros consommateur de ces médicaments en Europe (après l'Espagne).

Sont rappelés que pour le traitement de l'anxiété et des troubles du sommeil, ces médicaments doivent être prescrits sur la durée la plus courte possible (de quelques jours à 3 semaines pour le traitement des troubles du sommeil et au maximum de 12 semaines pour celui de l'anxiété).

Exemples de messages dans les affiches, brochures et vidéographies pour le grand public et d'autres pour les médecins :

« Les médicaments pour l'insomnie, c'est quelques nuits. La lecture, c'est autant qu'on veut »

« Les médicaments contre l'anxiété, c'est pour une courte durée. Voir ses potes, c'est non stop »

ANSM. L'ANSM lance une campagne de sensibilisation au bon usage des médicaments dans le traitement de l'anxiété et de l'insomnie. 10/04/2025.

HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquénil)**Syndrome de chevauchement Lyell PEAG**

Cas rapporté chez une patiente âgée de 53 ans traitée depuis 3 semaines par hydroxychloroquine 400mg/j pour des arthralgies diffuses. A l'examen, éruption maculo-papuleuse généralisée avec pustules et décollement cutané à plus de 30 %, signe de Nikolsky positif, diagnostic posé de syndrome de chevauchement Lyell-pustulose érythémateuse aiguë généralisée. Pas d'atteinte muqueuse, ni d'adénopathie. Biologiquement, hyperleucocytose et augmentation de la C-réactive protéine. Arrêt de l'hydroxychloroquine et corticothérapie. Evolution clinique et biologique favorable en 20 jours. Cas à priori exceptionnel à savoir reconnaître du fait de la sévérité de ce type d'effet indésirable.

Merrouche B et al. Syndrome de chevauchement Lyell-pustulose exanthématique aiguë généralisée secondaire à l'hydroxychloroquine. La Revue de Médecine Interne. déc 2024;45:A466-A467.

DOI:10.1016/j.revmed.2024.10.087

TRAMADOL (Contramal®, Topalgic®,...)**Oesophagite ulcéreuse**

Cas rapporté chez un patient de 80 ans aux antécédents de cardiopathie ischémique ayant reçu depuis peu ce médicament en raison de douleurs lombaires. Survenue de dou-

leurs thoraciques rétrosternales. Dans le bilan alors réalisé, mise en évidence en imagerie d'un aspect de masse oesophagienne en endoscopie, lésion ayant l'aspect d'une ulcération nécrotique. A la biopsie, oesophagite ulcéreuse avec mise en évidence de corps étrangers pouvant évoquer la présence de fragments de comprimé. Evolution progressivement favorable.

Ferdinande K et al. Pill-Induced Esophagitis Mimicking Esophageal Neoplasia. ACG Case Rep J. déc 2024;11(12):e01564.

DOI:10.14309/crj.0000000000001564

SEMAGLUTIDE**(Ozempic®, Wégowy®)****NOIAN (neuropathie optique ischémique antérieur non artéritique)**

En raison du signalement récent de quelques cas de NOIAN une cause de cécité chez les patients diabétiques pour lesquels le possible rôle du sémaglutide a été soulevé, une étude rétrospective de bases de données aux USA a été réalisée. Celle-ci ne permet pas, bien que l'étude concerne un très grand nombre de dossiers, de clairement conclure. L'incidence de cas de NOIAN chez les nouveaux utilisateurs de sémaglutide était de 14,5/100 000 patients-années, non significativement différente de celle observée avec d'autres anti-diabétiques type 2 sauf vis-à-vis de l'empaglifozine.

Cai C et al. Semaglutide and

Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. JAMA Ophthalmology. 24 févr 2025; DOI:10.1001/jamaophthol.2024.6555