



SEPTEMBRE – OCTOBRE 2025

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 :

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 – INVITATION À LA SEMAINE DE PHARMACOVIGILANCE DES HAUTS-DE-FRANCE	2
II – INFORMATIONS DE L'ANSM, DES AUTRES AGENCES DU MÉDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	4
A. Mise à jour des recommandations concernant la surveillance des leucocytoses sous traitement par clozapine.....	4
B. Risque d'hypercalcémie sévère sous burosumab (CRYSVITA®).....	4
C. Rappel des mesures de prévention des risques d'acidocétose et de gangrène de Fournier avec les gliflozines.....	4
D. Finastéride, dutastéride et idées suicidaires. Nouvelles mesures pour réduire ce risque.....	5
E. Alertes sur l'augmentation importante de trafics et de ventes illégales de faux agonistes GLP-1.....	6
III – ÉVOLUTION DES EXPOSITIONS PRÉNATALES AUX ANTI-ÉPILEPTIQUES SUR LES 10 DERNIÈRES ANNÉES	6
IV – RISQUE POTENTIEL DE GLAUCOME PAR FERMETURE DE L'ANGLE SOUS BISPHOSPHONATES	7
V – RISQUE D'AUTISME CHEZ L'ENFANT NÉ D'UNE MÈRE AYANT PRIS DU PARACÉTAMOL PENDANT SA GROSSESSE ?	8
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/>



Nous vous proposerons chaque jour la semaine du 1^{er} au 5 décembre de 13h00 à 14h00 (en ligne), 2 ou 3 communications orales qui auront lieu en direct avec un modérateur entre chaque intervention et la possibilité pour les personnes connectées de poser des questions directement à l'orateur.

Nos abonnés et personnes inscrites recevront par courriel, un lien pour se connecter. Les vidéos, comme celles des années précédentes, seront mises en ligne et resteront consultables sur notre chaîne dédiée :

<https://www.youtube.com/channel/UCEeN2i4-rTQpvLid4KAXMQ>

Nous espérons que vous serez encore nombreux à nous suivre cette année, ci-dessous le programme :

Lundi 1^{er} décembre, séance modérée par le Dr GRAS, Amiens

- **Allergie à la chlorhexidine : à partir d'une série de cas**, par le Dr BENE, Lille.
- **Médicaments aux propriétés anticholinergiques et performance cognitive dans la maladie rénale chronique**, par Mme MOUHEB, Amiens.

Mardi 2 décembre, séance modérée par le Dr BENE, Lille

- **Analogues GLP-1 et mésusage : actualités**, par le Dr GABORIAU, Lille.
- **Une année de Pharmacovigilance**, par le Dr MORAGNY, Amiens.
- **Mise en place de consultations de pharmacovigilance**, par le Dr PECQUET, Amiens.

Mercredi 3 décembre, séance modérée par le Pr BENNIS, Amiens

- **Vaccin Shingrix® et zona : à propos d'une série de cas**, par le Dr BERGERON, Lille.
- **Vaccin Bexsero® : 10 années de suivi de pharmacovigilance**, par le Dr GRAS, Amiens et le Dr MASSY, Rouen.

Jeudi 4 décembre, séance modérée par le Dr BERGERON, Lille

- **Exposition au protoxyde d'azote pendant la grossesse : analyse des cas de la BNPV**, par le Pr GAUTIER, Lille.
- **Exposition *in utero* à la kétamine : à propos d'un cas**, par le Dr LEFEVRE, Amiens.

Vendredi 5 décembre, séance modérée par le Pr GAUTIER, Lille.

- **Actualités en addictovigilance**, par le CEIP, Lille.
- **Intoxications médicamenteuses volontaires chez l'adolescent : bilan au CHU d'Amiens**, par le Dr MERNISSI, Amiens



Les CRPV d'Amiens et de Lille et le CEIP-A des Hauts de France vous invitent aux

JOURNEES REGIONALES DE PHARMACOVIGILANCE ET D'ADDICTOVIGILANCE DES HAUTS DE FRANCE DU 1er AU 5 DECEMBRE 2025

PROGRAMME

WEBINAIRE gratuit

TOUS LES JOURS

de 13h00 à 14h00

CLIQUER POUR S'INSCRIRE Amiens

Lundi 1er décembre - Modération : Dr Gras, Amiens

- Allergie à la chlorhexidine : à partir d'une série de cas. Dr Béné, Lille
- Médicaments aux propriétés anticholinergiques et performance cognitive dans la maladie rénale chronique. Mme Mouheb, Amiens

Mardi 2 décembre - Modération : Dr Béné, Lille

- Analogues GLP-1 et mésusage : actualités. Dr Gaboriau, Lille
- Une année de Pharmacovigilance. Dr Moragny, Amiens
- Mise en place de consultations de pharmacovigilance. Dr Pecquet, Amiens

Mercredi 3 décembre - Modération : Pr Bennis, Amiens

- Vaccin Shingrix® et zona : à propos d'une série de cas. Dr Bergeron, Lille
- Vaccin Bexsero® : 10 années de suivi de pharmacovigilance. Dr Gras, Amiens et Dr Massy, Rouen

Jeudi 4 décembre - Modération : Dr Bergeron, Lille

- Exposition au protoxyde d'azote pendant la grossesse : analyse des cas de la BNPV. Pr Gautier, Lille
- Exposition in utero à la kétamine : à propos d'un cas. Dr Lefevre, Amiens

Vendredi 5 décembre - Modération : Pr Gautier, Lille

- Actualités en addictovigilance. CEIP, Lille
- Intoxications médicamenteuses volontaires chez l'adolescent : bilan au CHU d'Amiens. Dr Mernissi, Amiens

Pour s'inscrire :

<https://framaforms.org/inscription-journees-de-pharmaco-addicto-vigilance-2025-hauts-de-france-dematerialisee-1759491029>

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

A. Mise à jour des recommandations concernant la surveillance des leucocytoses sous traitement par clozapine

La clozapine (Leponex®, génériques) est un anti-psychotique atypique agissant sur les symptômes à la fois productifs et déficitaires. Elle entraîne moins d'effets extrapyramidaux que les neuroleptiques de 1^{ère} génération mais présente un risque d'agranulocytose.

Ses indications sont, de ce fait, limitées aux cas de résistance ou d'intolérance majeure aux autres neuroleptiques ainsi qu'aux troubles psychotiques associés à la maladie de Parkinson en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle.

Le risque de neutropénie induite par la clozapine se situe surtout au cours des 18 premières semaines. Plusieurs études ont conclu au fait que la surveillance doit se baser sur le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles. Il en a été conclu que la nécessité de surveillance du nombre de leucocytes pouvait être supprimée.

L'utilisation de la clozapine doit se limiter aux patients présentant une numération des polynucléaires neutrophiles (PNN) supérieure ou égale à 1500/mm³ et à 1000/mm³ chez les patients atteints de neutropénie ethnique bénigne.

Ces seuils sont également ceux retenus pour la poursuite du traitement (surveillance initialement hebdomadaire pendant 18 semaines, puis mensuelle).

ANSM. Clozapine (Leponex®, génériques) : mise à jour des recommandations de surveillance de la numération formule leucocytaire (NFL) pour le risque d'agranulocytose. 08/09/2025.

B. Risque d'hypercalcémie sévère sous burosumab (CRYSVITA®)

Le burosumab est un anticorps anti-FGF23 qui s'oppose à la réabsorption tubulaire de phosphate et qui a des indications dans le traitement de plusieurs types d'hyperphosphatémie (liée à l'X ou liée au FGF23).

Le Comité européen de pharmacovigilance (PRAC) a mené une enquête sur des cas d'augmentations pouvant être sévères de calcémie et des taux de parathormone et a formulé des recommandations à ce sujet :

- *Ne pas l'administrer en cas d'hypercalcémie même modérée,*
- *Vérifier la calcémie de façon systématique avant traitement puis 1 à 2 semaines plus tard (ou après ajustement de dose) puis tous les 6 mois (tous les 3 mois pour les enfants de 1 à 2 ans),*
- *Suivre les taux de PTH tous les 6 mois (ou 3 pour les enfants entre 1 et 2 ans),*
- *Prendre en compte les situations pouvant être à l'origine d'hypercalcémie (hyperparathyroïdie, immobilisation prolongée, déshydratation, hypervitaminoses D, insuffisance rénale).*

Ces recommandations devraient figurer dans les documents d'information concernant ce médicament (avec compléments apportés à la liste des effets indésirables).

Retour d'information sur le PRAC de septembre 2025. ANSM. 12/09/2025.

C. Rappel des mesures de prévention des risques d'acidocétose et de gangrène de Fournier avec les gliflozines

Les gliflozines (inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2, iSGLT2) comportent un risque d'acidocétose diabétique et de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale). L'ANSM a souhaité diffuser à nouveau les moyens de prévention de ces risques en raison de la mise sur le marché depuis une année d'une nouvelle gliflozine, la canagliflozine (Invokana 100 et 300mg) qui s'ajoute aux deux premiers médicaments de cette classe thérapeutique, la dapagliflozine (Forxiga®) et l'empagliflozine (Jardiance®) dont il existe par ailleurs des associations à la metformine.

En cas de survenue de symptômes non spécifiques (nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif intense...), il convient de rechercher une acidocétose et d'interrompre le traitement. Si ce diagnostic est confirmé, le traitement ne doit pas être repris, sauf si un facteur déclenchant a pu être clairement identifié et corrigé. Par ailleurs, le traitement doit être interrompu avant une intervention

chirurgicale lourde ou en cas de pathologies médicales aiguës graves.

La gangrène de Fournier est une infection rare mais grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital et à évoquer en cas de gonflement avec érythème de la région génitale ou périnéale. La gliflozine doit être alors immédiatement interrompue. Un traitement antibiotique et un débridement chirurgical s'imposent alors.

ANSM. Gliflozines : prévenir les risques d'acidocétose diabétique et de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale). Mise à jour du 24/09/2025.

D. Finastéride, dutastéride et idées suicidaires. Nouvelles mesures pour réduire ce risque

Le finastéride 1mg (générique du Propécia®) 5mg (Chibro-Proscar® et génériques) et le dutastéride 0.5mg (Avodart® et génériques) en association avec la tamsulosine (Combodart® et génériques) sont des inhibiteurs de la 5-alpha réductase indiqués :

- en deuxième intention dans les troubles fonctionnels liés à une hypertrophie bénigne de la prostate (pour le dutastéride et la dose de 5mg de finastéride),
- dans les stades peu évolués de l'alopecie androgénétique pour le finastéride 1mg (et la forme pulvérisation de ce médicament).

A la demande de l'ANSM, une réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de ces médicaments a été réalisée analysant 325 cas enregistrés dont 313 avec le finastéride dans la plupart des cas pour le traitement d'une alopecie.

A l'issue de cette réévaluation, le risque d'idées suicidaires a été considéré comme devant être pris en compte dans les RCP et notices. Ainsi, pour le finastéride 1mg, il est ajouté ce risque d'idées suicidaires avec par ailleurs une mise en garde sur le risque de troubles sexuels pouvant être par eux-mêmes à l'origine de changements d'humeur et d'idées suicidaires.

En France, une enquête a été menée par le CRPV de Limoges identifiant 110 cas retrouvés dans la BNPV entre 1985 et 2024 de troubles psychiques associés à la prise de finastéride pour le traitement d'une alopecie androgénétique. 2/3 de ceux-ci étaient classés graves dont 1 décès par suicide et 4 tentatives de suicides (auxquels doivent être ajoutés 2 suicides après fin mai 2024). Les troubles dépressifs persistent dans la moitié des cas 5 ans

après l'arrêt du traitement et dans un quart des cas après 8 ans (2).

Il a été conclu par l'ANSM (contrairement aux conclusions formulées au niveau européen) que le rapport bénéfice/risque du finastéride 1 mg pour le traitement de l'alopecie androgénétique était défavorable.

Des actions seront de ce fait menées pour assurer une meilleure information sur ce risque avec en particulier un message sur l'importance d'une interruption immédiate du traitement par finastéride 1 mg pour alopecie androgénétique et d'une consultation médicale en cas d'apparition d'humeur dépressive, de dépression ou d'idées suicidaires. En cas d'apparition de troubles de la fonction sexuelle, il convient de le signaler rapidement auprès de son médecin.

Enfin, lorsque le traitement est prolongé, sa pertinence doit être régulièrement réévaluée par le médecin.

En 2024, une solution cutanée de finastéride, FINCREZO® 2,275 mg/mL, a obtenu une AMM pour le traitement de la calvitie masculine légère à modérée. Sa commercialisation en France est effective depuis 2025. L'absorption systémique du finastéride après application topique sur un cuir chevelu sain et intact demeure minime, limitant ainsi le risque d'effets indésirables systémiques associés à la voie orale. Au cours des essais cliniques, aucun cas d'altération de l'humeur ou de dépression n'a été rapporté chez les patients traités par FINCREZO®. Toutefois, une vigilance clinique reste de mise et une surveillance post-commercialisation des données de vie réelle est recommandée afin de confirmer ce profil de tolérance.

- (1) ANSM. Médicaments à base de finastéride ou de dutastéride. Nouvelles mesures pour réduire le risque d'idées suicidaires. Lettres aux professionnels de santé. 12/09/2025
- (2) Géniaux H., Laroche M.L. Isolated depressive disorders and suicidality with finasteride use for androgenetic alopecia : a call for enhanced vigilance. Therapies. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2025.09.004>

E. Alertes sur l'augmentation importante de trafics et de ventes illégales de faux agonistes GLP-1

Les alertes concernant ce risque se sont multipliées récemment et ont justifié une mise en garde des agences du médicament européenne et nationale (1, 2) et la prise de décisions pour s'opposer à ce risque.

Ces médicaments sont disponibles sous la forme de stylos injecteurs (liraglutide Saxenda®/Victoza®, dulaglutide, Trulicity, sémaglutide, Ozempic®, Wegovy® et tirzépatide, Mounjaro®) pouvant être dispensés en pharmacie sur prescription médicale et/ou pouvant être réalisée par tous médecins dès la première prescription depuis juin 2025.

Ces médicaments sont indiqués dans le diabète de type 2 et l'obésité (IMC > 30kg/m²) ou surpoids (≥ 27 avec au moins une comorbidité liée au poids).

Il est apparu que des faux traitements agonistes GLP-1 sont vendus via des sites frauduleux par le biais de réseaux sociaux avec des offres de vente accessibles sur internet mais ne pouvant répondre aux normes requises de qualité, sécurité, efficacité

comme cela a été mis en évidence au niveau de l'EMA.

En France, des actions sont menées par l'ANSM et des poursuites vont être engagées contre les sites réalisant des activités de vente en ligne, ceci au titre de l'exercice illégal de la pharmacie et de la diffusion sans autorisation de publicités concernant des médicaments soumis à prescription.

L'Ordre des Médecins comme celui des pharmaciens participent à cette lutte avec la possibilité de poursuites disciplinaires pour les médecins qui ne respecteraient pas les règles de prescription et les indications définies dans l'autorisation de mise sur le marché.

Nous rappelons, qu'en France, ces médicaments ne sont délivrés que sur présentation d'une ordonnance et uniquement en pharmacie.

- (1) Warning about sharp rise in illegal meficine sold in the UE. 03/09/2025.
- (2) ANSM. Lutte contre la vente et la publicité illégale de médicaments aGLP-1 : les actions de l'ANSM. 11/09/2025.

III – ÉVOLUTION DES EXPOSITIONS PRÉNATALES AUX ANTI-ÉPILEPTIQUES SUR LES 10 DERNIÈRES ANNÉES

Les risques pour l'enfant à naître après exposition *in utero* (malformations, troubles du développement neurologique) sont bien définis pour certains médicaments de l'épilepsie. Néanmoins, des informations complémentaires peuvent être apportées pour l'ensemble des anti-épileptiques par le biais du recueil de données épidémiologiques à grande échelle. Le groupe EPIPHARE vient, à partir des données du Registre National mère-enfant EPI-MERES de fournir une analyse précisant la fréquence et les caractéristiques des conséquences de cette exposition.

Les médicaments anti-épileptiques étaient classés en trois groupes :

- *ceux considérés les moins à risque lamotrigine, lévétiracétam,*
- *ceux à risque encore incertain, prégabaline, gabapentine ainsi que des anti-épileptiques plus récents comme zonisamide, lacosamide,*

- *et ceux à risque reconnu : acide valproïque, valpromide, carbamazépine, topiramate, phénobarbital.*

Entre 2013 et 2021, 55 801 grossesses exposées à au moins un anti-épileptique ont été enregistrées dans le registre EPI-MERES.

L'exposition prénatale à l'acide valproïque ou au valpromide dont le risque très élevé de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux est bien reconnu (et a fait l'objet de nombreuses campagnes de sensibilisation et d'information), a très nettement diminué (respectivement – 84% et –89% sur la période évaluée). En particulier, l'exposition continue durant toute la grossesse à ces deux anti-épileptiques à haut risque à très fortement diminué (-91% et -96%).

En ce qui concerne l'exposition prénatale à la carbamazépine et au topiramate, deux autres anti-épileptiques à risque reconnu en cas d'administration prénatale, la baisse est nettement moindre entre

2013 et 2021, de -34% pour la carbamazépine et -40% pour le topiramate.

Pour les anti-épileptiques à risque potentiel mais restant incertain, il est enregistré une majoration de 28% de l'exposition prénatale à la prégabaline et à la gabapentine, médicaments qui ont par ailleurs des indications hors épilepsie, en particulier dans les douleurs neuropathiques.

En ce qui concerne le groupe des anti-épileptiques considérés comme étant le moins à risque en cas d'exposition prénatale (essentiellement la lamotrigine et le levetiracetam), leur utilisation est en progression d'environ 30% entre 2013 et 2021.

Cette étude montre par ailleurs que l'exposition aux anti-épileptiques à risque reconnu ou incertain

concerne de façon plus marquée les femmes à faible niveau de ressources.

Même si des progrès ont été faits, ce qui est net en particulier pour l'acide valproïque et le valpromide, il faut poursuivre l'information pour d'autres anti-épileptiques comme la carbamazépine, le topiramate ainsi que pour les anti-épileptiques à risque potentiel, même s'il n'est pas encore prouvé.

Shahriari P et al. Trends in prenatal exposure to antiseizure medications over the past decade. *Neurology* 2025 ; 105 : e213933.

doi.org/10.1212/WNL.00000000000213933.

IV – RISQUE POTENTIEL DE GLAUCOME PAR FERMETURE DE L'ANGLE SOUS BISPHOSPHONATES

Les bisphosphonates sont connus comme pouvant être (ceci de façon exceptionnelle) à l'origine d'effets indésirables oculaires de type inflammatoire telles que conjonctivite, sclérite, kératite et uvéite quelques semaines après l'instauration de ce traitement inhibiteur de la résorption osseuse (essentiellement utilisé dans l'ostéoporose).

En raison de deux séries de cas suggérant un lien potentiel entre la prise de bisphosphonates et la survenue d'un glaucome aigu par fermeture de l'angle, une large étude cas-témoins nichée a été menée aux États-Unis entre 2008 et 2018, à partir d'une base médico-administrative regroupant plus de 150 millions de patients (1).

Au total, 208 111 patients atteints d'ostéoporose ont été inclus. L'analyse cas-témoins pour le glaucome à angle fermé aigu comprenait 372 cas et 1 488 témoins correspondants. Les utilisateurs de bisphosphonates présentaient un risque accru de glaucome à angle fermé aigu par rapport aux non-utilisateurs (aIRR = 1,78 ; IC95 % [1,05–3,01]). Ce risque était particulièrement marqué pour le risédronate (aIRR = 2,12 ; IC95 % [1,17–3,87]) et encore plus élevé chez les patients ayant reçu plus de cinq prescriptions annuelles (aIRR = 2,76).

L'analyse portant sur le glaucome à angle ouvert incluait 3 184 cas et 12 736 témoins. Aucune association significative n'a été observée entre l'usage de bisphosphonates et ce type de glaucome.

Les auteurs évoquent plusieurs mécanismes possibles, notamment une altération de la fonction des muscles lisses de l'iris ou un remodelage tissulaire induit par les bisphosphonates. Ils reconnaissent toutefois plusieurs limites : l'absence de données cliniques détaillées (pression intraoculaire, champ visuel), de précisions sur les doses et de facteurs anatomiques oculaires.

En conclusion, cette étude, bien que de nature observationnelle, suggère un risque accru de glaucome à angle fermé aigu sous bisphosphonates. Ces résultats méritent confirmation par des études de plus haut niveau de preuve, mais doivent être pris en compte, compte tenu de la gravité potentielle du glaucome par fermeture de l'angle.

- (1) He B et al. Risk of glaucoma with bisphosphonate use in patients with osteoporosis : a case-control study. *Eye* 2025 ; 39 : 1160-1164. Doi: [10.1038/s41433-024-03574-4](https://doi.org/10.1038/s41433-024-03574-4)

V - RISQUE D'AUTISME CHEZ L'ENFANT NÉ D'UNE MÈRE AYANT PRIS DU PARACÉTAMOL PENDANT SA GROSSESSE ?

Après les déclarations le 22 septembre du Président des Etats-Unis sur la majoration du risque d'autisme chez les enfants exposés *in utero* au paracétamol (appelé acetaminophene dans les pays anglo-saxons), les agences du médicament ont rapidement réagi. C'est d'abord l'Agence Européenne (EMA) qui dès le 23/09 diffusait un message en indiquant que le paracétamol pouvait être utilisé par la femme enceinte pour calmer douleur ou fièvre (1). Elle indiquait qu'après une évaluation rigoureuse des données disponibles, il n'avait pas été retrouvé de preuve que la prise de paracétamol pendant la grossesse puisse provoquer l'autisme.

Cette évaluation avait été menée en 2019 et avait conclu à l'absence de preuve d'un lien entre exposition *in utero* au paracétamol et troubles du développement neurologique.

L'OMS dès le lendemain faisait état du fait que des recherches approfondies avaient été menées au cours de la dernière décennie sur cette thématique sans qu'un lien entre la consommation de paracétamol pendant la grossesse et l'autisme n'ait pu être établi (2).

L'ANSM publiait, à son tour, une information sur le sujet (3) indiquant qu'aucune donnée ne justifiait une modification des recommandations d'utilisation du paracétamol pendant la grossesse, celui-ci restant le moyen le plus sûr pour soulager les douleurs d'intensité légère à modérée et faire chuter la fièvre. Il était toutefois rappelé que durant la grossesse, l'utilisation des médicaments quels qu'ils soient doit être limitée à ceux prescrits ou conseillés par un médecin ou un pharmacien (pas d'auto-médication).

Contrairement à l'OMS, à l'EMA et à l'ANSM, la FDA a engagé une procédure de modification d'étiquetage du paracétamol (acétaminophène), visant à intégrer dans les notices une mention relative aux risques potentiels de troubles du neurodéveloppement associés à une exposition *in utero* au paracétamol.

Nous rappelons ici que :

- s'il s'avère nécessaire, le paracétamol peut être utilisé en respectant les règles suivantes : à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte possible, à la fréquence la plus réduite possible ;

- les AINS (aspirine, ibuprofène, kétoprofène par exemple) sont formellement contre-indiqués à partir du 6^{ème} mois, même en cas de prise ponctuelle.

Cet avis est également celui de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (4)

Dans la littérature récente, on retrouve une nouvelle étude pharmaco-épidémiologique sur le sujet.

Une vaste étude de cohorte suédoise (5) a évalué l'association entre l'usage du paracétamol pendant la grossesse et le risque de troubles du neurodéveloppement chez l'enfant : autisme, TDAH et déficience intellectuelle.

L'analyse a porté sur 2 480 797 enfants nés entre 1995 et 2019. Parmi eux, 7,5 % avaient été exposés au paracétamol *in utero*. Au cours d'un suivi médian de 13,4 ans, les taux d'incidence d'autisme, de TDAH et de déficience intellectuelle étaient respectivement 2,76 %, 5,90 %, 0,99 %.

Une analyse fraterne comparant des frères et sœurs issus des mêmes parents biologiques, mais discordants pour l'exposition au paracétamol pendant la grossesse a été réalisée, pour tenir compte des facteurs génétiques, environnementaux et socioéconomiques précoces pouvant être des facteurs associés à l'exposition et au risque de troubles neurodéveloppementaux. Ainsi ce type d'analyse permet de mieux prendre en compte certains facteurs de confusion. Dans cette analyse, les hazard ratios associés aux troubles étudiés sont non significatifs (Autisme : HR 0,98 [0,93–1,04] ; TDAH : HR 0,98 [0,94–1,02] ; Déficience intellectuelle : HR 1,01 [0,92–1,10]). De même, aucune relation dose-réponse n'a été observée entre la quantité moyenne de paracétamol prescrite et le risque de trouble neurodéveloppemental. Les auteurs concluent que les associations rapportées dans les études observationnelles antérieures sont probablement liées à des facteurs de confusion familiaux ou médicaux non pris en compte, plutôt qu'à un effet causal du paracétamol. Ainsi, l'utilisation du paracétamol pendant la grossesse n'est pas associée à un risque accru d'autisme, de TDAH ou de déficience intellectuelle une fois les biais familiaux pris en compte.

Les résultats de cette étude ont fait l'objet de critiques (notamment devant le faible taux d'exposition *in utero* au paracétamol rapporté) dont certaines reprises par la Maison Blanche (6).

- (1) EMA. Use of paracetamol during pregnancy unchanged in the EU. 23/09/2025.
- (2) WHO statement on autism-related issues. 24/09/2025.
- (3) ANSM. Il n'existe pas de lien démontré entre le paracétamol et l'autisme. 25/09/2025.
- (4) Avis de la SFPT, pharmacofact #F024 <https://sfpt-fr.org/pharmacofact-blog/2226-f024-parac%C3%A9tamol-au-cours-de-la-grossesse-et-risque-d%E2%80%99autisme-chez-l%E2%80%99enfant-%C3%A0-na%C3%A9tre>
- (5) Ahlquist VH et al. Acetaminophen use during pregnancy and children's risk of autism, ADHD and intellectual disability. JAMA 2024;331;(14):1205- 1214. doi:10.1001/jama.2024.3172
- (6) Prada, D., Ritz, B., Bauer, A.Z. *et al.* Evaluation of the evidence on acetaminophen use and neurodevelopmental disorders using the Navigation Guide methodology. *Environ Health* **24**, 56 (2025). <https://doi.org/10.1186/s12940-025-01208-0>

CARBAMAZÉPINE

(Tégrétol®,...)

Bronchiolite oblitérante, pneumopathie organisée

Cas de bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée chez une patiente de 49 ans traitée depuis 2 ans par carbamazépine et chez qui se sont installées fièvre, dyspnée d'effort d'aggravation progressive, toux productive, sensations de malaise, fatigue. Mise en évidence au scanner de plages de condensation avec opacités en verre dépoli surtout au niveau de la partie inférieure des lobes pulmonaires. A la biopsie pulmonaire, fibrose et granulations des bronchioles. Evolution favorable après arrêt du traitement.

Tamada T et al. Secondary bronchiolitis obliterans organising pneumonia in a patient with carbamazepine-induced hypogammaglobulinemia. BMJ Case Reports. 2009;2009: bcr2006063842. DOI:10.1136/bcr.2006.063842

BMJ Case Reports. 2009;2009: bcr2006063842. DOI:10.1136/bcr.2006.063842

DAPAGLIFOZINE

(Forxiga®)

DRESS syndrome

Bien que généralement bien tolérés, les inhibiteurs de SGLT2 ont été associés à la survenue d'effets indésirables cutanés, mais aucun cas de DRESS syndrome n'avait été jusqu'à maintenant rapporté avec cette classe thérapeutique. Cas rapporté chez un patient de 52 ans diabétique de type 2 qui a développé un tel syndrome un mois après mise en route d'un traitement par dapaglifozine : éruption morbilliforme de plus de 50% de la surface cutanée avec atteinte

des muqueuses, fièvre, insuffisance rénale aigüe et élévation des enzymes hépatiques. Diagnostic confirmé par biopsie cutanée. Amélioration rapide après arrêt du traitement et corticothérapie locale. Premier cas rapporté.

Badawi R et al. DRESS syndrome with the use of dapagliflozin: A case report and review of literature. Diabetes Epidemiology and Management. Juill 2025;19-20:100278. DOI:10.1016/j.deman.2025.100278

ÉLASOMERAN

(Spikevax®)

Diabète fulminant de type 1

Cas rapporté au Japon, chez un patient non diabétique âgé de 31 ans, d'apparition d'un diabète fulminant de type 1 après la 3ème dose du vaccin. Apparition initialement d'une fièvre modérée avec au bilan alors réalisé en hospitalisation, élévation des enzymes pancréatiques et du taux de protéine C-réactive. Au scanner, hypertrophie diffuse du pancréas. Diagnostic de pancréatite aigüe. Au 3ème jour de l'hospitalisation, sensations de vertiges. Bilan mettant en évidence une hyperglycémie (3,2g/l) et acidocétose. Nécessité pendant plusieurs jours d'une insulinothérapie permettant le contrôle glycémique. Mécanisme auto-immun retenu. Evolution favorable de l'hypertrophie pancréatique.

Shigematsu T et al. New-onset Fulminant Type 1 Diabetes Following COVID-19 Vaccination. Intern Med. 1 juin 2025;64(11):1691-1695. DOI:10.2169/internalmedicine.5053-24

IBUPROFÈNE**Angio-oedème**

Deux cas pédiatriques issus de l'évaluation d'une cohorte rétrospective portant chez des patients ayant présenté sous AINS des réactions d'hyper-sensibilité. Après la prise d'ibuprofène (tests de provocation positive), apparition dans l'un des cas d'angio-oedème péri-orbitaire de survenue très rapide après la prise, dans l'autre de façon retardée, d'oedème des lèvres et de constriction oropharyngée. Evolution rapidement favorable sous anti-H1

Silva MIT et al. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs on a pediatric Portuguese cohort. Eur Ann Allergy Clin Immunol. mars 2025;57(02):77. DOI:10.23822/EurAnnACI.1764-1489.299

LÉNALIDOMIDE

(Revlimid®)

Syndrome de Kounis

Syndrome de Kounis (syndrome coronarien aigu provoqué par réaction allergique ou immuno-allergique à une substance, en particulier à un médicament) chez un patient âgé de 68 ans porteur d'un stent coronarien traité par lénalidomide pour un myélome. Survenue 40 minutes après la 1ère prise du médicament d'une douleur thoracique avec oppression pendant 10 minutes puis nouvel épisode 6 heures plus tard. A l'ECG, sous-décalage du segment ST. Elévation des taux de troponine I et des éosinophiles. Coronarographie réalisée en urgence. Il a été conclu à un infarctus du myocarde aigu sur vasospasme coronaire

allergique, syndrome de Kounis de type II (angor instable ou infarctus du myocarde déclenché par des réactions allergiques chez des patients présentant préalablement une coronaropathie obstructive persistante), le lénalidomide a été retenu comme étant l'allergène déclenchant.

Hu R et al. Lenalidomide-induced type II Kounis syndrome: a case report. Front Cardiovasc Med. 16 juin 2025;12:1591179.

DOI:10.3389/fcvm.2025.1591179

LÉVÉTIRACETAM

(Keppra®, Levidcen®,...)

Hypertrophie gingivale

Cas rapporté chez une patiente de 21 ans chez qui ce traitement avait été introduit pour une épilepsie et qui s'est révélé efficace sous lévétiracétam 750mg x2/jour. Apparition progressive, 3 ans plus tard, d'une hypertrophie gingivale. Bilan génétique négatif. Par ailleurs, aucun autre traitement médicamenteux associé. Analyse dentaire ne montrant aucun problème et hygiène bucco-dentaire tout à fait satisfaisante. Le rôle du lévétiracétam est alors évoqué et ce traitement progressivement interrompu et remplacé par de la lamotrigine.

Alahmari AM. Gingival enlargement following levetiracetam treatment: A clinical case analysis. Epilepsia Open. 6 août 2025;epi4.70051.

DOI:10.1002/epi4.70051

NICORANDIL (Ikorel®,...)

Paralysie du nerf optique et céphalées

Cas rapporté chez un patient âgé de 74 ans chez qui ce traitement avait été introduit en raison d'un angor spastique. Apparition dans les 24 heures

suivant la mise en route de ce traitement, de céphalées d'aggravation progressive, puis apparition d'une diplopie. Mise en évidence d'une paralysie du nerf optique. Amélioration nette des symptômes après arrêt du traitement par nicorandil. Disparition des céphalées dans les 2 jours et des signes de paralysie optique dans les 3 semaines. Pas de réapparition ultérieure de ces effets.

Kutsuna F et al. Nicorandil-induced Isolated Abducens Nerve Palsy. Intern Med. 1 août 2025;64(15):2415-2417. DOI:10.2169/internalmedicine.4864-24