

Bulletin d'information en pharmacovigilance de Nouvelle-Aquitaine

Décompensation
psychiatrique et
d'idées ou
comportements
suicidaires sous
bélimumab

P.3

Metformine :
suspension
immédiate dès les
premiers signes de
déshydratation !

P.4

Médicaments et
patients atteints de
porphyries

P.5

Hypersensibilité
médicamenteuse

P.7

Gaspillage et
empreinte carbone
des médicaments

P.8

Editorial

Chers lecteurs,

1976-2026 : L'association des CRPV a fêté ses 50 ans le 2 juin dernier.

Cela a été l'occasion de réunir les membres actuels des CRPV et le plaisir de retrouver les plus anciens qui ont tant apporté à notre réseau !

Le Réseau, au fil des décennies, s'est structuré et renforcé formant aujourd'hui un maillage territorial solide, et performant pour capter les signaux de sécurité (y compris faibles), avec une expertise unique.

Notre travail dépasse largement le simple recensement d'effets indésirables et la rédaction d'expertises. Au sein de chacune de nos régions et de nos établissements, nous participons activement à la prévention, à l'information et la formation sur la iatrogénèse médicamenteuse et le bon usage des médicaments. Au fil de ces 50 années, plusieurs éléments ont ébranlé ou marqué l'histoire de la pharmacovigilance, de nos centres et de notre réseau (Médiator®, Lévothyrox®, crise COVID-19). Mais ce réseau a su démontrer sa robustesse, son adaptabilité et sa résilience.

Cette journée a été l'occasion de redécouvrir l'histoire de la pharmacovigilance française depuis les années 70, organisation qui a été un modèle pour les autres pays. Plusieurs problématiques actuelles ont été abordées, notamment l'importance du rôle du RFCRPV dans la lutte contre la désinformation et sa place légitime dans le bon usage du médicament.

Une table ronde, réunissant Mme la Directrice Générale de l'ANSM, des pharmacologues, un représentant d'association de patients et la Revue Prescrire, a permis d'échanger et de réfléchir au sujet très actuel de « L'efficacité dans la surveillance des médicaments ». Les échanges ont été très riches et ont permis de faire le point sur les attentes actuelles en termes de prévention et prise en charge de la iatrogénie médicamenteuse, domaine de compétence des CRPV. Il a été souligné l'importance de renforcer l'existant plutôt que de se disperser dans de nouvelles structures ou organisations, ce qui serait contre-productif et source de dépenses inutiles. De plus, cela brouillerait les messages et risquerait de faire perdre confiance dans un système qui a pourtant fait ses preuves !

La pharmacovigilance française forte de ses 50 ans d'expertise est prête pour affronter l'avenir et les nouveaux défis, en restant toujours au service des professionnels de santé et des patients.

L'énigme de la pharmacovigilance

Dr Hélène Géniaux, Centre de Pharmacovigilance de Limoges

Une patiente suivie pour une polyarthrite rhumatoïde était traitée par adalimumab en association au méthotrexate lorsqu'elle a développé une tuberculose pulmonaire et abdominale au cours d'un séjour en zone équatoriale humide. L'adalimumab a été interrompu et un traitement antituberculeux a été instauré. La patiente arrive désormais au terme de ce traitement. Le méthotrexate a été repris depuis plusieurs mois, mais son efficacité est insuffisante pour contrôler la polyarthrite, conduisant à envisager l'introduction d'un nouveau traitement de fond ciblé.

Dans ce contexte, le médecin nous interroge :

« Peut-on classer les traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde selon leur « pouvoir immunosuppresseur » ou leur risque infectieux ? Si la reprise d'une biothérapie anti-TNF est jugée indispensable, peut-on privilégier une molécule présentant un risque de tuberculose plus faible ? »

La réponse sera disponible dans le prochain bulletin. N'hésitez pas à y contribuer en envoyant votre réponse par e-mail à votre CRPV.

Risque de décompensation psychiatrique et d'idées ou comportements suicidaires sous béliumumab : rappel du risque à propos de deux cas chez des adolescents

Dr Virginie Fulda, Jules Lapaz, Dr Ghada Miremont-Salamé
Centre de Pharmacovigilance de Bordeaux

Une décompensation psychiatrique, une dépression avec idées et/ou comportements suicidaires peut être favorisée par certains médicaments ou classes médicamenteuses : on peut citer les antidépresseurs, les antiépileptiques, les fluoroquinolones, les psychostimulants, et dernièrement le finastéride. Même si les mécanismes peuvent être multifactoriels, ou que pour certains médicaments comme les antidépresseurs, un biais d'indication peut rendre l'interprétation difficile, le rôle des médicaments doit être pris en considération (1, 2).

Nous souhaitons rappeler ce risque à propos de deux cas survenus sous béliumumab. Le béliumumab (Benlysta®) est un anticorps monoclonal humain de type IgG1λ spécifique de la protéine BLyS (protéine soluble humaine activant les lymphocytes B, également appelée BAFF et TNFSF13B). Les taux de BLyS sont élevés chez les patients souffrant de lupus systémique et d'autres maladies auto-immunes.

Le béliumumab, commercialisé depuis 2012, est indiqué, en association au traitement habituel :

- chez les patients âgés de 5 ans et plus, atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée après échec ou intolérance à un traitement standard d'un traitement bien suivi par antipaludéens de synthèse, AINS, corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs en fonction des atteintes spécifiques.
- chez les patients adultes, en association avec des immunosuppresseurs, pour le traitement des atteints de glomérulonéphrite lupique active (3-4).

Dans un contexte de stress de préparation aux examens, deux adolescents traités pour un lupus par hydroxychloroquine (Plaquénil®), et plus récemment par béliumumab (entre 4 et 8 mois) ont présenté une décompensation de leur état psychiatrique avec idées suicidaires scénarisées et passage à l'acte pour l'un. Ces deux adolescents avaient un antécédent d'idées suicidaires remontant à l'enfance pour l'un et sans récurrence depuis, alors que pour l'autre, le traitement par aripiprazole venait d'être suspendu au vu de la stabilité de son état psychiatrique.

Avec le béliumumab, la survenue de dépression et idées suicidaires, sont respectivement mentionnés comme fréquent (1/100) et peu fréquent (1/1000) dans la monographie du Benlysta®, décrits dès les essais cliniques avec une incidence augmentée dans le groupe traité par rapport au groupe placebo (3). Une lettre aux professionnels de santé en 2021 rappelait l'augmentation de ce risque de troubles psychiatriques graves (dépression, idées ou comportement suicidaire ou automutilation) (5).

Les antécédents psychiatriques ne constituent pas une contre-indication au béliumumab. Le RCP recommande toutefois dans la rubrique mise en garde, d'évaluer les antécédents du patient et son état psychiatrique, puis de surveiller la survenue ou l'aggravation de symptômes psychiatriques pendant le traitement (3).

Comme le précisait la lettre aux professionnels de santé, les cliniciens doivent soigneusement évaluer le risque de dépression, d'idées ou comportement suicidaire ou d'automutilation, en tenant compte des antécédents médicaux du patient et de son état psychiatrique, avant le début d'un traitement. Les médecins doivent informer leurs patients et les soignants de la nécessité de consulter rapidement un professionnel de santé en cas de survenue ou d'aggravation d'une dépression, d'idées ou comportement suicidaire ou d'automutilation (5).

Il est important d'insister sur la nécessité d'une surveillance clinique rapprochée, tout au long du traitement, notamment en cas d'antécédents psychiatriques, afin de détecter tout signe de décompensation.

Références :

- (1) Montastruc F, Taillefer de Laportalier T. Drug-induced psychiatric disorders: A pharmacovigilance update. Therapie. 2024 Mar-Apr;79(2):173-179.
- (2) Effets dépressogènes et risque suicidaire liés aux médicaments. Vigipharm Amiens- Novembre-Décembre 2023, p7. www.crpvue.fr/bulletins/2023-11-amiens.pdf
- (3) Base de données publique des médicaments. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/65592934/extrait#tab-rcp-et-notice>
- (4) HAS. BENLYSTA (béliumumab). Historique des avis. https://www.has-sante.fr/cms/pprd_2983294/fr/benlysta-belimumab
- (5) ANSM. BENLYSTA (béliumumab) : augmentation du risque de troubles psychiatriques graves (dépression, idées ou comportement suicidaire ou automutilation). Lettre aux professionnels de santé, 15 avril 2021

Metformine : suspension immédiate dès les premiers signes de déshydratation !

Pr Stéphanie Pain, Centre de Pharmacovigilance de Poitiers

La metformine, traitement de première intention du diabète de type 2, expose les patients à un risque rare mais grave d'acidose lactique, une complication métabolique potentiellement fatale. Ce risque est particulièrement majoré en cas de déshydratation – qu'elle soit liée à des troubles digestifs (diarrhées, vomissements), une infection fébrile, une exposition à la chaleur (épisodes de canicule) ou une simple diminution des apports hydriques.

Les signes d'alerte incluent des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une dyspnée, une hypothermie ou des troubles de la conscience. Il s'agit d'une urgence médicale nécessitant une prise en charge hospitalière immédiate, avec élimination des lactates et de la metformine par hémodialyse si nécessaire.

Ce risque est rappelé dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités à base de metformine (1), qui précise qu'« en cas de déshydratation (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), la metformine doit être temporairement arrêtée ».

Le cas suivant rappelle que le non-respect des recommandations du RCP en cas de risque de défaillance rénale peut être fatal.

Une octogénaire, aux antécédents d'hypertension artérielle et de diabète de type 2, est traitée par metformine 500 mg (1-0-1) depuis plus de 10 ans. Depuis le décès de son époux, elle présente un syndrome de glissement avec une réduction importante des apports alimentaires et hydriques. Dans ce contexte, elle est admise en EHPAD à la suite d'une altération de l'état général. Le traitement par metformine est poursuivi.

Quatre jours plus tard, la patiente est transférée aux urgences pour une dégradation de son état clinique et une déshydratation sévère (hors contexte de canicule). Elle présente une insuffisance rénale aiguë associée à un choc vasoplégique et une acidose lactique sévère. Le dosage plasmatique de metformine confirme un surdosage massif. Le décès survient trois jours plus tard.

L'ANSM a rappelé à plusieurs reprises l'importance de mesures préventives strictes pour éviter cette complication (2, 3). L'Agence insiste sur l'arrêt immédiat et temporaire de la metformine dès les premiers signes de déshydratation, même en dehors de tout contexte de canicule. Cette interruption doit être maintenue jusqu'à correction complète de la déshydratation et vérification de la fonction rénale. Il est également rappelé que cet arrêt temporaire est sans danger pour le patient.

Une vigilance similaire s'impose avec les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) (dapagliflozine, empagliflozine, canagliflozine) : leur effet diurétique osmotique majore la déshydratation et favorise la survenue d'une acidocétose diabétique, parfois euglycémique. Dans les RCP de ces médicaments il est rappelé que « Les inhibiteurs de SGLT2 doivent être utilisés avec prudence chez les patients en situation de déshydratation sévère.

Cet exemple illustre le fait que le non-respect de ces consignes peut entraîner des conséquences dramatiques.

Références :

- (1) RCP des spécialités à base de metformine : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60915020&typedoc=R>
- (2) ANSM (2018, 2021) : Metformine et risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale. Information destinée aux professionnels de santé et aux patients traités par metformine. <https://ansm.sante.fr/actualites/metformine-et-risque-dacidose-lactique-en-cas-dinsuffisance-renale>
- (3) ANSM (Mai 2023) : Acidose lactique et metformine : un risque évitable. Alerte aux professionnels de santé. <https://ansm.sante.fr/actualites/acidose-lactique-et-metformine-un-risque-evitable>
- (4) RCP des spécialités à base de dapagliflozine : https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_fr.pdf

Médicaments et patients atteints de porphyries : toutes les formes exposent-elles au même risque ?

Dr Nassir Mirfendereski, Centre de Pharmacovigilance de Poitiers

On rencontre parfois la mention d'un antécédent de porphyrie lors de la consultation. La question de la sécurité d'un traitement se pose alors immédiatement : quels sont les médicaments compatibles et lesquels sont strictement contre-indiqués ?

Pour apporter une réponse adaptée, il est essentiel de garder à l'esprit que les porphyries forment un groupe hétérogène de désordres métaboliques **héréditaires** ou acquis, dus à un déficit enzymatique sur la chaîne de biosynthèse de l'hème.

Les porphyries se divisent en groupes selon l'organe où s'accumulent principalement les précurseurs métaboliques : les **porphyries hépatiques**, les **porphyries cutanées** et les **porphyries érythropoïétiques**. Le type de manifestations cliniques, la gravité et le risque iatrogène dépendent directement de cette localisation.

A. Porphyries hépatiques aiguës : (*Porphyrie Aiguë Intermittente, Porphyrie Variegata, Coproporphyrie Héréditaire*)

Un déficit enzymatique partiel (ex. PBG-déaminase dans la porphyrie aiguë intermittente) associé à un facteur déclenchant (médicaments inducteurs du CYP450, jeûne, hormones) entraîne l'induction de l'**ALAS1** (5-aminolévulinate synthase 1). Cette enzyme hépatique initie la biosynthèse de l'hème et reste normalement régulée par un rétrocontrôle négatif de l'hème lui-même.

L'hyperactivation d'ALAS1 se heurte au déficit enzymatique sous-jacent, provoquant l'accumulation massive des précurseurs neurotoxiques : l'**ALA** (acide 5-aminolévulinique) et le **PBG** (porphobilinogène). Ces métabolites sont responsables des crises neuroviscérales (douleurs abdominales intenses, troubles neurologiques et psychiatriques).

Chez la majorité des porteurs d'une anomalie génétique, la maladie demeure quiescente. Les manifestations cliniques surviennent généralement sous l'effet combiné de facteurs déclenchants qui s'additionnent et abaissent le seuil d'activation clinique (1). Il peut **s'agir** :

- de **facteurs métaboliques et comportementaux** (restriction calorique ou amaigrissement rapide, consommation d'alcool) ;
- de **facteurs de stress systémique** ;
- d'**expositions environnementales ou toxiques** à des solvants organiques ;
- de **fluctuations hormonales** chez la femme en période prémenstruelle ou au premier mois de grossesse ;
- et enfin de la **prise de certains médicaments**.

Certains médicaments favorisent ces crises selon deux mécanismes complémentaires :

- **Mécanisme direct** : activation des récepteurs nucléaires (PXR/CAR), qui stimulent la transcription du gène **ALAS1**.
- **Mécanisme indirect** : consommation de l'hème hépatique pour la synthèse des cytochromes P450, ce qui lève le rétrocontrôle négatif sur l'**ALAS1**.

Des listes **régulièrement** actualisées de médicaments sont disponibles sur le site d'**Acute Porphyria Drugs** ou auprès du **Centre Français des Porphyries (CFP)** / Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) Porphyries. Une recherche par nom de molécule permet de vérifier si un traitement est **autorisé, non recommandé ou non classé** en cas de porphyrie hépatique aiguë.

L'administration des médicaments non recommandés ou non classés est formellement **déconseillée** en dehors d'une indication médicale majeure sans alternative. Si l'administration est indispensable, elle doit se faire sous surveillance médicale et biologique étroite, après évaluation du rapport bénéfice/risque et avis obligatoire du CFP (2). Parmi ces médicaments se trouvent principalement des médicaments qui interagissent avec les cytochromes P450 (liste non exhaustive) : le ritonavir, le voriconazole, des antiépileptiques tels que la phénytoïne, l'acide valproïque et la carbamazépine, ainsi que les œstrogènes (activation des récepteurs nucléaires), *etc.*

B. Porphyrurie cutanée tardive : (sporadique ou familiale)

Un déficit en uroporphyrinogène décarboxylase (UROD) hépatique (souvent favorisé par une surcharge en fer, l'alcool, les œstrogènes ou le virus de l'hépatite C) bloque l'étape ultérieure de la chaîne. Il y a accumulation de porphyrines (et non de précurseurs). Ces molécules macrocycliques circulent jusqu'à la peau où, sous l'action des UV-A, elles s'excitent et génèrent des espèces réactives de l'oxygène (ROS), provoquant fragilité cutanée, bulles et héliodermie.

Considérablement moins à risque que les formes hépatiques aiguës, la porphyrie cutanée tardive n'expose pas aux crises neuroviscérales.

Les restrictions médicamenteuses sont relatives : seuls les œstrogènes (contraception orale, traitement hormonal de la ménopause) ont formellement démontré leur capacité à déclencher ou aggraver les poussées bulleuses (3) :

- **En phase de poussée bulleuse active** : arrêt impératif des œstrogènes.
- **En dehors des poussées (maladie quiescente)** : la prescription d'œstrogènes peut être envisagée sous contrôle biologique strict (dosage des porphyrines urinaires avant et après initiation) et après avis du CFP.

C. Porphyruries érythropoïétiques : (Porphyrie Érythropoïétique Congénitale, Protoporphyrurie Érythropoïétique)

- **Absence de restriction porphyrinogène classique** : ces formes qui peuvent comprendre différentes manifestations cliniques dont une sensibilité accrue de la peau et des yeux à la lumière ne sont pas concernées par les listes d'interdiction médicamenteuse liées à l'induction hépatique.
- **Attitude pratique** : seules les molécules à potentiel photosensibilisant classique nécessitent une vigilance.

Conclusion : Toutes les formes de porphyrie n'exposent pas au même risque iatrogène. Il convient donc de caractériser précisément le type d'atteinte du patient. En cas de doute, la consultation du site de référence ou le recours direct au Centre Français des Porphyruries (CFP) permet d'optimiser la prise en charge des cas complexes.

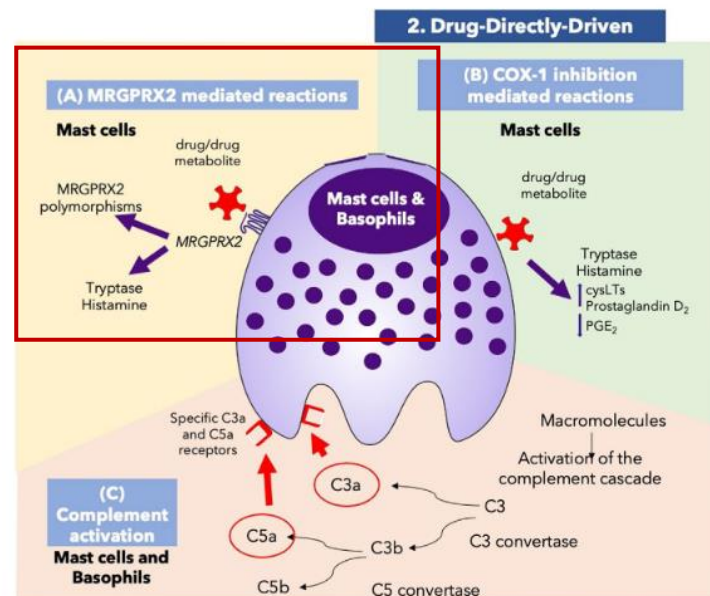
Références :

- (1) Thunell S, Pomp E, Brun A. Guide to drug porphyrogenicity prediction and drug prescription in the acute porphyrias. Br J Clin Pharmacol. 2007 Nov;64(5):668-79.
- (2) Stein PE, Badminton MN, Rees DC. Acute hepatic porphyrias: review of clinical management with an emphasis on drug safety. Ther Adv Drug Saf. 2017 Nov;8(11):327-343.
- (3) Centre de Référence Maladies Rares Porphyruries - Centre Français des Porphyruries. Site internet : <https://www.porphyrurie.net/>
- (4) Acute Porphyria Drugs. Site internet : <https://www.drugs-porphyruria.org/>

Hypersensibilité médicamenteuse : le nouveau visage des réactions mastocytaires

Dr Hélène Géniaux, Centre de Pharmacovigilance de Limoges

Pendant des décennies, le dogme de l'allergologie pour les réactions immédiates reposait sur une distinction binaire : soit la réaction était une « vraie » allergie (médiée par les anticorps IgE), soit il s'agissait d'une réaction d'hypersensibilité non spécifique parfois mal caractérisée. Ce paradigme semble aujourd'hui bouleversé par la **découverte du récepteur MRGPRX2**.



Source : Torres MJ et al. Allergy. 2026

Ce récepteur, situé à la **surface des mastocytes** (notamment cutanés et synoviaux) permet une **activation directe et une dégranulation massive** sans qu'**aucune sensibilisation préalable** ne soit nécessaire. Contrairement à la voie classique médiée par les IgE, qui suppose une exposition préalable du système immunitaire, la voie MRGPRX2 s'apparente à un mécanisme court-circuit. En effet, l'hypersensibilité (HS) la plus connue est l'HS allergique de type I, médiée par les IgE ; celle-ci nécessite une **première exposition à un allergène**, qui entraîne une **sensibilisation avec production d'IgE spécifiques** de ce dernier. Cette sensibilisation est cliniquement muette. C'est lors du second contact que la réaction clinique apparaît, à la suite de l'activation des cellules granulomateuses par le pontage avec les IgE spécifiques. *A contrario*, la réaction *via* MRGPRX2 peut se déclencher dès la première administration d'un médicament chez un patient dit « naïf ». Ainsi selon la nouvelle nomenclature de l'EAACI (Torres *et al.*, 2026), les réactions dépendantes du récepteur MRGPRX2 relèvent de l'hypersensibilité directement induite par le médicament (drug-directly-driven reactions).

Plusieurs familles thérapeutiques couramment utilisées sont **désormais identifiées comme des activateurs de MRGPRX2** ou médicaments « gâchettes ». Les médicaments **activant MRGPRX2 possèdent généralement des caractéristiques structurales particulières** :

- des motifs tétrahydroisoquinoléine : fluoroquinolones, curares (notamment l'atracurium ou le mivacurium) ;
- des charges chimiques basiques : vancomycine, opioïdes (morphine et codéine, dextrométhorphan, notamment), produits de contraste iodés.

En outre, le gène MRGPRX2 présente plusieurs variants génétiques qui pourraient expliquer des différences de susceptibilité individuelle à certains médicaments.

Le problème majeur pour le clinicien est que la **présentation clinique est indifférenciable** d'une allergie classique : urticaire, hypotension, voire anaphylaxie. De plus, les biomarqueurs habituels comme la tryptase augmentent dans les deux cas. À ce jour, identifier **une réaction médiée par MRGPRX2 reste un diagnostic d'exclusion**. Il faut d'abord prouver l'absence d'IgE spécifiques par des tests cutanés et des dosages biologiques pour suspecter cette nouvelle voie.

Mais, la différenciation entre ces deux mécanismes change la prise en charge future du patient :

- En cas d'allergie IgE-dépendante, l'éviction du médicament est stricte et définitive, sous peine de choc fatal à la moindre ré-exposition.
- En cas de réaction *via* MRGPRX2, puisque l'activation est dose-dépendante, le médicament pourrait parfois être ré-administré en réduisant la dose ou en ralentissant considérablement la vitesse de perfusion. De plus, le choix de la molécule peut aussi être sous-tendu par son affinité pour le récepteur, comme pour les curares où l'on pourrait privilégier un curare moins « activateur », donc moins susceptible de stimuler ces récepteurs. En outre, en cas réaction *via* MRGPRX2, une prémédication par des antihistaminiques peut être envisagée.

Ce nouveau paradigme dépasse aussi le cadre de l'hypersensibilité médicamenteuse. Le récepteur MRGPRX2 semble impliqué dans de nombreuses maladies inflammatoires chroniques, telles que l'urticaire idiopathique, la rosacée, la dermatite atopique ou même la rectocolite hémorragique. La recherche s'oriente désormais vers le développement d'inhibiteurs spécifiques de ce récepteur, ouvrant la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques pour moduler ces réactions mastocytaires.

Références :

- (1) Baldo BA. MRGPRX2, drug pseudoallergies, inflammatory diseases, mechanisms and distinguishing MRGPRX2- and IgE/FcεRI-mediated events. *Br J Clin Pharmacol.* 2023 Nov;89(11):3232-3246.
- (2) Baldo BA, Pham NH. Opioid toxicity: histamine, hypersensitivity, and MRGPRX2. *Arch Toxicol.* 2023 Feb;97(2):359-375.
- (3) Ebo DG, Elst J, van der Poorten MM, Toscano A, Van Gasse AL, Mertens C, et al. Propriétés allergiques et activatrices de MRGPRX2 des médicaments: vers un algorithme mécanistique résolutif. *Rev Fr Allergol.* 2024;64(5):104121
- (4) Torres MJ, Mayorga C, Phillips EJ, Ariza A, Barbaud A, Bonadonna P, Castells M, Çelik G, Brockow K, Garvey LH, Doña Caubet JC, Mori F, Trubiano J, Marta G, Romano A, Terreehorst I, Gelincik A, Li PH, Sabato V. Nomenclature on Immune-Mediated Drug Reactions: An EAAI Position Paper. *Allergy.* 2026

Gaspillage et empreinte carbone des médicaments : appel à l'action sur le terrain

Pr Marie-Laure Laroche, Centre de Pharmacovigilance de Limoges

Deux rapports récents ont été publiés sur le gaspillage des médicaments et sur l'impact carbone des médicaments. L'étude PERIMED (PERImés et gaspillage MEDicamenteux) est la première étude sur la nature, la composition et les causes supposées des médicaments non utilisés et collectés par Cyclamed dans les officines en France. L'autre étude est un rapport sur la décarbonation des industries du médicament dans le cadre du consortium Shift Project, visant à débattre sur les défis climat-énergie.

Pour couvrir la demande française, **3,3 milliards de boîtes de médicaments** sont produites annuellement, soit en moyenne **48 boîtes par français/an**. Sur les 2850 substances actives, les 5 médicaments les plus produits en masse sont : paracétamol (17 %), macrogol 4000 (14 %), macrogol 3350 (10 %), lactulose (7 %), metformine (4 %). Les **émissions de gaz à effet de serre pour la production des médicaments** pour la consommation humaine en France en 2023 sont estimées à **901 milliards de tonnes équivalent CO₂ (MtCO₂e)**, soit l'équivalent des émissions annuelles d'un million de français ou de la production de 2 millions de voitures thermiques achetées en France par an. Si on le rapporte à la consommation de 48 boîtes en moyenne, cela correspond à un impact carbone de **140 kgCO₂e par français et par an**.

Parallèlement, on apprend dans le rapport PERIMED que **7675 tonnes de médicaments non utilisés (MNU)** sont rapportées en pharmacie en France (2024). Presque toutes les classes thérapeutiques sont représentées, mais avec des volumes inégaux. En réalité, 80 % des boîtes concernaient 4 classes thérapeutiques : les médicaments du système respiratoire (25 %), ceux du système digestif et du métabolisme (21 %), ceux du système nerveux (21 %) et ceux du système cardiovasculaire

(13 %). Plus en détail, les médicaments les plus fréquemment retrouvés sont les antalgiques (paracétamol, tramadol), les laxatifs (macrogol, lactulose) et les antibiotiques (amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique). Les **médicaments à prescription obligatoire représentent près de 70 %** de ces MNU. Ce qui est qualifié de **gaspillage est que 4 boîtes sur 10 ne sont pas périmées**. En termes de gaspillage financier, on estime à **517 millions d'euros le montant annuel pris en charge par l'assurance maladie obligatoire pour les MNU, dont 278 millions d'euros estimés pour des médicaments non périmés**.

Dans les 2 rapports, de multiples raisons sont avancées pour expliquer le poids important de la production des médicaments sur l'empreinte carbone et sur le gaspillage médicamenteux. En dehors de mesures propres aux industriels pharmaceutiques et détaillées dans le rapport Shift, certaines mesures sur le terrain peuvent être déjà entreprises.

On peut citer la taille de conditionnement inadaptée à la durée des traitement (exemple une boîte de 28 comprimés pour un traitement de 15 jours à raison d'un comprimé par jour). L'emballage correspond à 9 % (0,8 MtCO₂e) des émissions de gaz à effet de serre, le conditionnements et formulation 11 % (1,0 MtCO₂e) et les excipients + principes actifs à 25 % (2,6 MtCO₂e). L'ANSM a lancé des actions pour encourager l'écoconception des emballages. Par exemple, les e-notices, version numérique des notices de médicaments, accessibles en ligne sur la base de données publique des médicaments conduisant à la suppression de la notice papier, a été appliquée à **170 médicaments en ville** (statines, vaccins, inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et différentes formes de paracétamol) et **420 médicaments à l'hôpital** (anticancéreux, médicaments de thérapie génique et cellulaire, antibiotiques, antihypertenseurs, etc.).

Les dates de péremption trop courtes alors que le maintien de la qualité est démontré avec une durée plus longue est aussi un autre levier. Dans cette perspective, l'ANSM a lancé fin 2025 une expérimentation pour 5 ans visant à inciter les laboratoires à prolonger la durée de conservation de certains médicaments.

Réduire le volume de médicaments prescrits, donc produits et délivrés, a nécessairement un impact carbone. La délivrance à l'unité, mesure déjà proposée depuis de nombreuses années sans réelles avancées, est une mesure de bon sens pour lutter contre la surproduction et le gâchis. Eviter les prescriptions des médicaments « si besoin » et leur délivrance comme si c'était « à prendre systématiquement », car cette situation conduit à accumuler des médicaments non utilisés, qui ont été pour certains remboursés par l'Assurance Maladie.

Avoir une démarche éco-responsable au moment de la prescription ou de la délivrance au comptoir, et conduire une démarche de déprescription des traitements chroniques qui ne sont plus utiles, est une affaire de tous les acteurs du terrain, y compris des patients.

Références :

ANSM. Médicaments non utilisés : l'ANSM et l'Assurance Maladie publient les résultats de l'étude Perimed et identifient des leviers pour agir contre le gaspillage. <https://ansm.sante.fr/actualites/medicaments-non-utilises-lansm-et-lassurance-maladie-publent-les-resultats-de-letude-perimed-et-identifient-des-leviers-pour-agir-contre-le-gaspillage>

The shift project. Décarbonons les industries du médicament. Rapport final. Juin 2025 <https://theshiftproject.org/publications/decarbonons-industries-sante-medicaments-dm/>

ANSM. E-notice : phase pilote. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/e-notice-phase-pilote>

ANSM. Allonger la durée de conservation des médicaments dans un objectif de réduction du gaspillage et de la pollution <https://ansm.sante.fr/actualites/allonger-la-duree-de-conservation-des-medicaments-dans-un-objectif-de-reduction-du-gaspillage-et-de-la-pollution>

RÉPONSE

QUESTION (bulletin d'avril 2026)

Un jeune homme dans la vingtaine est pris en charge pour fracture ouverte du genou gauche avec pose d'un fixateur externe. A l'entrée le bilan biologique initial, notamment hépatique, est normal. Les suites sont marquées par plusieurs passages au bloc opératoire et mise en évidence lors des prélèvements de divers germes conduisant à des traitements antibiotiques successifs : amoxicilline-acide clavulanique, puis linézolide et céfépime qui est remplacé par méropénème, avec ajout de métronidazole, puis arrêt de l'antibiothérapie au bout d'1 mois devant l'absence de signes d'infection du foyer de fracture.

Environ une semaine après la fin de l'antibiothérapie, il présente une atteinte hépatique cytolytique avec des ALAT à 19N avec des PAL à 2N, sans ictère ni signe d'insuffisance hépatique. Le reste du bilan biologique est normal. L'échographie abdominale ne montre aucune anomalie et les sérologies virales reviennent négatives.

Un avis spécialisé conclut à une probable hépatotoxicité des antibiotiques, sans déterminer plus précisément le médicament responsable.

La cytolyse régresse spontanément à 4 N en 2 semaines et le patient rentre à domicile.

Deux mois plus tard, lors d'une nouvelle hospitalisation pour ablation du matériel d'ostéosynthèse, devant un écoulement purulent, une antibiothérapie par pipéracilline-tazobactam est mise en place durant seulement 7 jours. Le patient présente un nouvel épisode de cytolyse hépatique avec des ALAT jusqu'à 12 N. De nouveau, le bilan étiologique ne retrouve pas d'autre cause à cette atteinte hépatique.

Que pensez-vous du rôle des antibiotiques dans la survenue de ces deux épisodes successifs d'atteinte hépatique ? Quel médicament pourrait-être responsable de ces deux épisodes de cytolyse aiguë ?

REPONSE

Tout d'abord d'un point de vue chronologique et bibliographique (1-3), devant un bilan biologique initial normal ainsi qu'au cours du traitement par les divers antibiotiques et une cytolyse majeure apparue plus d'une semaine après l'arrêt des antibiotiques, le rôle des antibiotiques a été écarté dans le premier épisode de cytolyse hépatique. Des tableaux d'atteinte hépatique de survenue retardée, pouvant débuter plusieurs jours ou semaines après l'arrêt de l'antibiothérapie, sont connus avec l'association amoxicilline-acide clavulanique, mais il s'agit en général d'atteintes de profil cholestatique

Par ailleurs, chacun des épisodes de cytolyse semble rythmé par une prise en charge chirurgicale. Après une discussion du dossier entre le Centre de pharmacovigilance et l'équipe médicale, il s'avère que le patient a été pris en charge au bloc opératoire à plusieurs reprises au cours de cette période et a reçu à chaque fois plusieurs anesthésiques, dont le sévoflurane.

Les divers anesthésiques volatiles halogénés mais principalement l'halothane, ont été mis en cause dans la survenue d'hépatites graves voire fatales, par un mécanisme essentiellement immuno-allergique (1-3). Le métabolisme hépatique de l'halothane, de l'isoflurane, de l'enflurane et du desflurane produit un dérivé trifluoroacyl (TFA) ou difluoroacyl (DFA) responsables de l'atteinte hépatique. Cette sensibilité immuno-allergique est croisée entre les anesthésiques halogénés, de telle sorte qu'une hépatite cytolytique à un halogéné contre-indique toute utilisation ultérieure de ces agents, à l'exception théorique du sévoflurane. En effet, 5 à 8 % du sévoflurane est métabolisé en hexafluoroisopropanolol, qui ne peut théoriquement pas déclencher d'hépatite cytolytique immuno-allergique. Avec le sévoflurane, des élévations transitoires mineures des transaminases peuvent être souvent observées dans les 1 à 2 semaines suivant une intervention chirurgicale. Les atteintes hépatiques sévères dues au sévoflurane sont très rares (1-6). Un facteur de risque important est l'exposition antérieure à l'un des anesthésiques halogénés et en particulier des

antécédents d'hépatite ou de fièvre inexpliquée ou éruption cutanée après une anesthésie avec un anesthésique volatil halogéné (1,3).

Au total, le rôle du sévoflurane a été retenu dans la survenue de ces deux épisodes d'atteinte hépatique cytolytique. Le patient a eu par la suite une nouvelle anesthésie sans anesthésique halogéné et le bilan hépatique est resté normal.

Ce cas clinique illustre l'importance de ne pas se limiter aux informations transmises lors d'une question ou d'une déclaration en pharmacovigilance, mais de l'importance de la documentation faite par les centres régionaux de pharmacovigilance pour conclure sur l'étiologie médicamenteuse de manière la plus précise possible et pour optimiser les suites de la prise en charge du patient.

Références :

- (1) LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Sevoflurane. [Updated 2018 Jan 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548737/>
- (2) Hépatox, base de données bibliographiques des atteintes hépatiques et des médicaments responsables. Dernière mise à jour 2025-10
- (3) Base de données publique des médicaments. Consultable sur <http://base-donnees-publique.medicament.gouv.fr/>
- (4) Bignon A, El Manser D, Capron B, Lebuffe G. Une hépatite aiguë grave au sévoflurane. *Anesth Reanim* 2016 ; 2 (4): 238-42.
- (5) Bishop B, Hannah N, Doyle A, Amico F, Hockey B, Moore D, et al. A prospective study of the incidence of drug-induced liver injury by the modern volatile anaesthetics sevoflurane and desflurane. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Apr;49(7):940-951.
- (6) Cheron C, Hoet P, Renard N, Vanderweerden G, Miscu C, Komuta M, et al. Fulminant Hepatic Failure in the Course of an Outpatient Anesthetic Procedure: Sevoflurane among Other High-Risk Factors. *Case Rep Anesthesiol*. 2020 Jun 29;2020:5124098.

CONTACT

CRPV de Bordeaux -
Hôpital Pellegrin - Bât 1A Nord
CHU Bordeaux
33076 Bordeaux Cedex

Tél. : 05 56 79 55 08
Fax : 05 57 57 46 60

Courriel :

pharmacovigilance@chu-bordeaux.fr
pharmacovigilance@chu-bordeaux.fr

Site internet :

<https://www.pharmacobox.fr/equipes/centre-regional-pharmacovigilance-crpv>

CONTACT

CRPV de Limoges - CHU -
Centre de Biologie et de Recherche en Santé
2, avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43
Fax : 05 55 05 62 98

Courriel :

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

OMNIDOC : omnidoc.fr/chu-limoges

CONTACT

CRPV de Poitiers
Vie La Santé, Porte 5, 1er Etage
CHU Poitiers
86021 Poitiers Cedex

Tél. : 05 49 44 38 36 (LD)
Fax : 05 49 44 38 45

Courriel :

pharmaco.clin@chu-poitiers.fr

Retrouvez-nous sur le SITE
INTERNET :

<https://www.rfcrpv.fr/>

Pour s'inscrire ou se désinscrire
de la lettre d'information

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

Conformément à loi Informatique et Liberté du 06/01/1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données vous concernant (Articles 39 et 40).

Les Centres de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments de Bordeaux, Limoges et Poitiers ont pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance dont ils dépendent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011).