

P Pharmacovigilance

Nice-Alpes-Côte d'Azur-Provence-Corse

ABONNEZ-VOUS
Nice : 05, 06 et 83
pharmacovigilance@chu-nice.fr
Marseille : 04, 2A, 2B, 13 et 84
pharmacovigilance@ap-hm.fr

Et si C'était Le médicament ?

02 NOUS AVONS LU POUR VOUS

- » Médicaments et risque de syndrome sérotoninergique
- » Antihypertenseurs et risque fracturaire chez le sujet âgé en institution
- » Anticoagulants oraux directs : prudence lors des co-prescriptions avec les antiarythmiques et les ISRS

05 VOS OBSERVATIONS AU CRPV

- » Hypersensibilité aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : intolérance pharmacologique vs allergie IgE-médiée
- » Alopécie réversible sous ocréotide
- » Coloration noire des urines

09 INFORMATIONS DE PHARMAVOIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE

ÉDITO

Pr Milou-Daniel DRICI

Bien

que nous vivons dans une région bénie des Dieux, avec le réchauffement climatique les épisodes caniculaires se multiplient en été. C'est l'occasion de rappeler certaines règles lors des prochains départs en vacances qui verront y affluer nombre de nos concitoyens. D'abord maintenir un état d'hydratation suffisante (boire au moins 1,5l avec une alimentation fraîche) chez les patients en particulier âgés, sous diurétiques ou psychotropes... Eviter l'exposition au soleil en cas de prise de médicaments photo sensibilisants comme l'amiodarone ou les gels de kétoprofène...

Concernant la conservation des médicaments, il faut toujours lire les notices d'information car si l'immense majorité des médicaments peut résister quelques heures voire quelques jours à la température d'un coffre de voiture qui dépasse les 40°C, ce n'est pas le cas pour tous !

En premier lieu les médicaments à conserver au réfrigérateur comme les vaccins, ou les médicaments biologiques (Lantus®, Humira®, Rémicade®, somatropine...) qui tolèrent une

exposition brève à des températures supérieures à 25-30°C le temps de leur administration. Ceux-là doivent bénéficier d'emballages isothermes, réfrigérés ou non. Mais c'est aussi le cas de certains appareils sensibles comme les lecteurs de glycémie, qui ne tolèrent pas les températures extrêmes, ni le Sérétide®, Nexium®, Control® ou Cymbalta® qui doivent être entreposés entre 15 et 25°C.

Bien sûr les crèmes, laits, pommades ainsi que les suppositoires et ovules ne devront pas faire l'objet d'une exposition à la chaleur et toute modification de leur apparence témoigne de leur dégradation potentielle et donc d'un danger possible en cas d'administration. Les médicaments sans mention particulière de conservation ont généralement prouvé leur stabilité durant 6 mois à 40°C, heureusement. Ces règles de base devraient permettre de passer un séjour même caniculaire, en toute sécurité !

Pharmacovigilance Nice-Alpes-Côte d'Azur-Provence-Corse

Ce document est la propriété du CHU de Nice. Toute utilisation, reproduction, modification est soumise à un accord du propriétaire.

Ont participé à ce numéro :

CRPV de Nice-Alpes-Côte d'Azur :

Nouha Ben-Othman, Sofia Berriri, Milou-Daniel Drici, Elliot Ewig, Alexandre Gérard, Jennifer Lieto, Fanny Rocher, Johanna Rousset, Delphine Viard.

CRPV de Marseille-Provence-Corse :

Delphine Laugier, Joëlle Micallef, Tessa Pietri, Frank Rouby.

Conception graphique :

www.isabelleveret.jimdo.com

Illustrations et photos : ©DR, ©Pixabay : libres de droit et publiées sous licence Creative Commons CCo, Freepik

Contact :

Nice : 05, 06 et 83

✉ pharmacovigilance@chu-nice.fr

Marseille : 04, 2A, 2B, 13 et 84

✉ pharmacovigilance@ap-hm.fr

**Abonnez-vous gratuitement !
4 numéros/an**





Médicaments et risque de syndrome sérotoninergique

Nous sommes régulièrement questionnés sur le risque de syndrome sérotoninergique médicamenteux. Voici une synthèse à partir d'un article sur le sujet récemment paru et repris par nos collègues du CRPV d'Amiens.

Le syndrome sérotoninergique résulte d'une hyperstimulation des récepteurs de la sérotonine en cas de concentrations excessives en sérotonine dans les synapses du système nerveux central.

La survenue d'un tel syndrome est rare, mais à prendre en considération car les conséquences peuvent être potentiellement sévères voire fatales. Ce syndrome associe trois types de symptômes :

- ✓ **Des troubles neuromusculaires** : tremblements, hyperréflexie, troubles de la coordination motrice, spasmes musculaires, myoclonies
- ✓ **Des troubles du système nerveux autonome** : mydriase, hypersudation, frissons, tachycardie, tachypnée, hyperthermie
- ✓ **Des troubles de l'état mental** : agitation, excitation, confusion, délires.

Il peut résulter du mécanisme d'action de certains médicaments et drogues, en particulier les inhibiteurs de la mono-amino-oxydase (IMAO) et les médicaments qui inhibent la recapture de sérotonine de façon spécifique (ISRS) ou non (IRSN).

Les signes cliniques surviennent alors de façon brutale, généralement dans les 24 heures qui suivent une augmentation de dose ou l'ajout d'un médicament sérotoninergique.

L'équipe de Elli C. et al. vient de publier les résultats

d'une étude dont l'objectif était d'évaluer le niveau de risque de syndrome sérotoninergique iatrogène, à partir de l'analyse d'observations enregistrées dans la base américaine de pharmacovigilance gérée par la FDA (FAERS). Au total, 8997 cas ont été enregistrés entre 2002 et 2022. Les 2 classes thérapeutiques associées au risque le plus fort sont, sans surprise, les IMAO (rapport de risque de 46) et les ISRS, en particulier la fluvoxamine, la fluoxétine et l'escitalopram (rapport de risque de 31).

Les traitements utilisés en France qui se retrouvent dans le palmarès des 10 molécules les plus à risques dans cette étude sont :

- ✓ Le moclobémide (Moclamine[®], un IMAO de type A)
- ✓ L'oxitriptan ou L-5 hydroxytryptophane (Lévonine[®], un précurseur de la sérotonine indiquée dans le traitement des myoclonies post-anoxiques)
- ✓ Et le linézolide par voie IV ou orale (Zyvoxid[®], antibiotique de la famille des oxazolidinones).

Les autres médicaments pouvant être à l'origine de syndrome sérotoninergique et qui ont été également retrouvés dans cette étude sont :

- ✓ Des opioïdes : tramadol, codéine, fentanyl, oxycodone, dextrométhorphan en tant qu'antitussif, méthadone
- ✓ Des IRSN : la venlafaxine et la duloxétine...
- ✓ Des antidépresseurs tricycliques
- ✓ Des antiémétiques antagonistes 5HT3 comme l'ondansétron (Zophren[®]...) : l'antagonisme des récepteurs 5HT3 peut majorer les taux intra-synaptiques de sérotonine qui peut stimuler d'autres récepteurs à la sérotonine
- ✓ Des triptans : ces antimigraineux agissent en tant qu'agonistes sérotoninergiques sélectifs des récepteurs 5HT1B/1C.

Le risque est majoré en cas de doses excessives ou d'associations à d'autres médicaments à potentiel sérotoninergique et chez le sujet âgé et de sexe masculin.

Enfin, Il faut ajouter à cette liste les amphétamines qui libèrent très rapidement de grandes quantités de sérotonine (notamment l'ecstasy).

Ayez le réflexe de penser au risque de syndrome sérotoninergique chez un patient dont le traitement comporte l'une de ces molécules, particulièrement lors des initiations de traitements ou d'augmentation posologique.

Références bibliographiques :
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-023-03596-z>
VigipharmAmiens avril mai 2024



Antihypertenseurs et risque fracturaire chez le sujet âgé en institution

L'hypertension artérielle du sujet âgé relève d'une prise en charge pharmacologique raisonnée et prudente, qui tient compte de nombreux paramètres tels que les objectifs tensionnels des différentes tranches d'âge, le risque d'hypotension orthostatique, la réponse adaptative altérée, l'autonomie fonctionnelle ou cognitive, mais aussi les effets endocriniens et métaboliques des antihypertenseurs.

Une récente étude rétrospective a mis en évidence un lien entre antihypertenseurs et risque de fracture chez le sujet âgé institutionnalisé. Le risque relatif de fractures non traumatiques de l'humérus, de la hanche, du bassin, de l'ulna ou du radius dans les 30 jours suivant le début du traitement antihypertenseur est de 2,42 (IC à 95% 1,43 - 4,08). Elle montre également que l'instauration d'un antihypertenseur est associée à un risque de syncope et de chute grave conduisant à une prise en charge hospitalière. Plus particulièrement, le risque de fracture est plus élevé chez les résidents atteints de démence (HR = 3,28), ceux dont les valeurs de la pression artérielle systolique est \geq à 140mmHg (HR = 3,12) ou diastolique est \geq à 80mmHg (HR = 4,41) et ceux n'ayant pas été traités préalablement par antihypertenseur (HR = 4,77). On note que le risque fracturaire est accru en début de traitement antihypertenseur et décroît au cours du temps.

Comme l'évoque une étude du réseau français des CRPV, IATROSTAT, les effets indésirables médicamenteux représentent une part importante des

causes d'hospitalisation des personnes âgées, 8,4% en France. Ceux conduisant à l'hospitalisation ont été considérés comme évitables dans 16,1% des cas. Les principales situations se sont produites avec des classes thérapeutiques très souvent prescrites dont les antihypertenseurs.

Le risque fracturaire est bien sûr lié au risque d'hypotension orthostatique. Chez le sujet âgé, cela est accentué en raison d'une mauvaise réponse adaptative aux changements posturaux (accumulation veineuse, diminution du débit cardiaque, de la sensibilité des barorécepteur), à laquelle s'ajoute également l'ostéoporose, la mobilité réduite et les troubles cognitifs. Une revue récente a récapitulé et identifié la relation entre les traitements antihypertenseurs et le métabolisme osseux. En résumé, les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II, les β -bloquants cardio sélectifs et diurétiques thiazidiques sont associés à un effet protecteur sur l'os versus les α -bloquants et diurétiques de l'anse qui ont un effet négatif sur le métabolisme osseux.

Au total, chaque situation nécessite une analyse complète pour la mise en place du traitement antihypertenseur adéquat en tenant compte des dernières recommandations des sociétés savantes de cardiologie, des comorbidités, des contre-indications, les antécédents du patient et la pharmacologie de chaque classe d'antihypertenseur. Un aide supplémentaire est apporté par l'outil REMEDI[e]S pour faciliter la prescription et la réévaluation des prescriptions médicamenteuse, identifier et éviter celles potentiellement inappropriées chez les séniors.

Références bibliographiques :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37345492/>

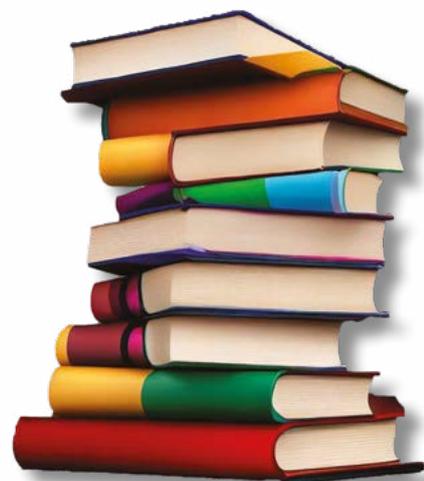
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21648>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38648065/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34115158/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36002314/>





Anticoagulants oraux directs : prudence lors des co-prescriptions avec les antiarythmiques et les ISRS

Deux articles récents parus dans le JAMA cardiologie, rappellent les risques liés aux interactions d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique entre les anticoagulants oraux directs (AOD) et d'autres médicaments, impliquant pour les patients une augmentation du risque hémorragique.

Le premier article par Ray et al. confirme le risque lié à l'interaction d'ordre pharmacocinétique entre le diltiazem (inhibiteur modéré de l'isozyme/glycoprotéine P et inhibiteur puissant du cytochrome P450 3A4) et les AOD : le rivaroxaban et l'apixaban sont métabolisés par ces deux enzymes et le dabigatran par la glycoprotéine P. Les auteurs ont réalisé une étude sur les risques hémorragiques liés à cette association chez 4 544 patients, enregistrés dans Medicare®, atteints de fibrillation auriculaire et traités par diltiazem et rivaroxaban, apixaban ou dabigatran. Ils soulignent que le traitement antiarythmique par diltiazem, en particulier à forte dose, est associé à une augmentation du risque d'hémorragie grave chez les patients traités par AOD. Ainsi, parmi les utilisateurs d'AOD, l'utilisation concomitante de diltiazem (par rapport à un AOD seul) était associée à un risque accru d'hospitalisation liée à un saignement (ROR ajusté : 1,56, IC [1,15-2,12]) et à un risque accru d'hémorragie majeure (RR ajusté : 1,84 IC [1,18-2,85]). En conclusion, selon les auteurs, concernant les patients traités par AOD, un traitement par diltiazem doit être prescrit après évaluation soigneuse du rapport bénéfique et avec une surveillance étroite des signes de saignement.

Le deuxième article concerne une interaction d'ordre pharmacodynamique entre AOD et inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS). Rappelons que les ISRS ont une action sur l'agrégation plaquettaire, la libération de la sérotonine par les plaquettes permettant d'amplifier le signal d'activation et d'agrégation des plaquettes pour former le clou plaquettaire. Rahman et al., dans une étude cas-témoins imbriquée comprenant 42 190 cas d'hémorragies majeures appariés à 1 156 641 témoins, ont évalué l'augmentation du risque hémorragique lors de l'association d'un anticoagulant avec un ISRS. L'utilisation concomitante d'ISRS et d'AOD était associée à un risque accru d'hémorragie majeure par rapport aux AOD seuls (RR ajusté : 1,33 ; IC à 95% : 1,24-1,42). Cette augmentation de risque était principalement élevée au cours des 6 premiers mois d'utilisation concomitante. Les auteurs concluent que l'utilisation concomitante d'ISRS et d'AOD peut constituer un facteur de risque de saignement et doit être étroitement surveillée, en particulier au cours des premiers mois de traitement.



Références bibliographiques :

<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2817546>

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2816687>



Hypersensibilité aux antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS) : intolérance pharmacologique vs allergie IgE-médiée

Un patient de 39 ans est pris en charge en allergologie pour exploration de réactions d'hypersensibilité :

En 2014 :
œdème palpébral 1h après
prise d'ibuprofène

En 2023 :
angioœdème des lèvres 30 min
après prise cumulée de 3g de
paracétamol sur 24h

En 2024 :
œdème du visage après prise d'aspirine
1g, traité par adrénaline, corticoïdes et
antihistaminiques

Après réalisation de tests cutanés négatifs, un test de provocation orale (TPO) au diclofénac est revenu positif avec œdème palpébral à la dose cumulée de 162,5mg. Un TPO au Célebrex®, réalisé 2 mois plus tard s'avère négatif. Entre les deux consultations, le patient a repris 1g de paracétamol sans réaction. Il est conclu à une hypersensibilité aux AINS par intolérance pharmacologique COX-médiée.

Notre commentaire :

L'hypersensibilité immédiate aux AINS passe par 2 mécanismes d'action différents :

1 **Un mécanisme moléculaire,** avec réactions IgE-médiées = c'est l'anaphylaxie. Ces rares réactions surviennent dans l'heure suivant la prise d'AINS après une phase de sensibilisation. Les symptômes sont ceux d'une anaphylaxie classique, pouvant évoluer jusqu'au choc anaphylactique. Ce mécanisme est confirmé par des tests cutanés positifs. Une alternative peut être proposée avec un AINS de structure chimique distincte, en l'absence de réaction croisée.

2 **Un mécanisme pharmacologique,** pseudo-allergique = ce sont les réactions COX-1 médiées. Ces réactions sont molécule et dose dépendantes et corrélées à l'activité COX-1 de l'AINS (cf. schéma 1). Elles apparaissent dans les heures suivant la prise d'AINS, en raison de l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines et de la formation accrue de leucotriènes (cf. schéma 2). Les symptômes peuvent être ceux d'une anaphylaxie, ou plus atypiques comme des rhinites ou des flushs. Une urticaire chronique, un asthme ou une polypose nasale sont des terrains à risque. Dans ces cas, les tests cutanés allergiques sont négatifs et le TPO positif à la dose seuil tolérée. Du fait de réactivité croisée possible avec tous les AINS inhibant la COX-1, ceux-ci doivent être proscrits jusqu'à l'obtention de tests allergologiques. Les inhibiteurs sélectifs de COX-2 (COXIB) peuvent constituer une alternative temporaire, en tenant compte de leurs effets cardiovasculaires néfastes.





Schéma 1 : Classification des AINS selon la puissance de leur activité COX-1.

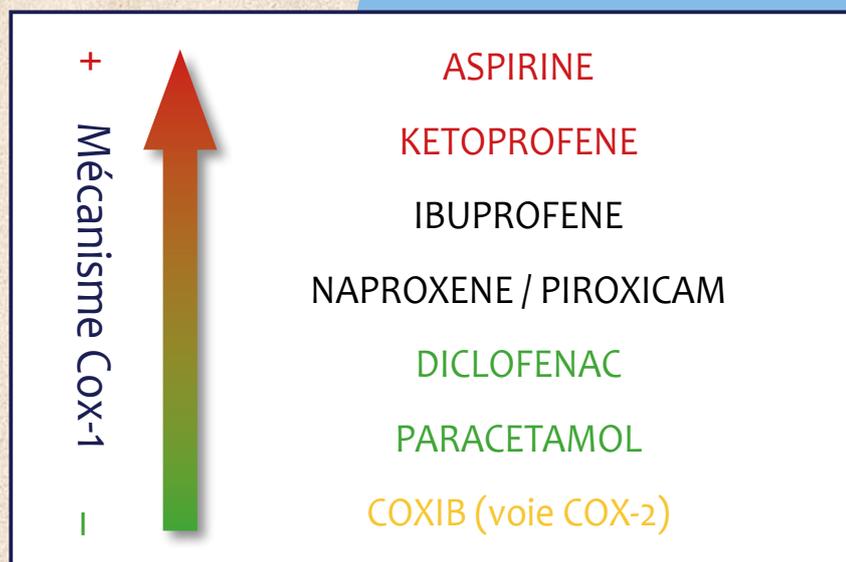
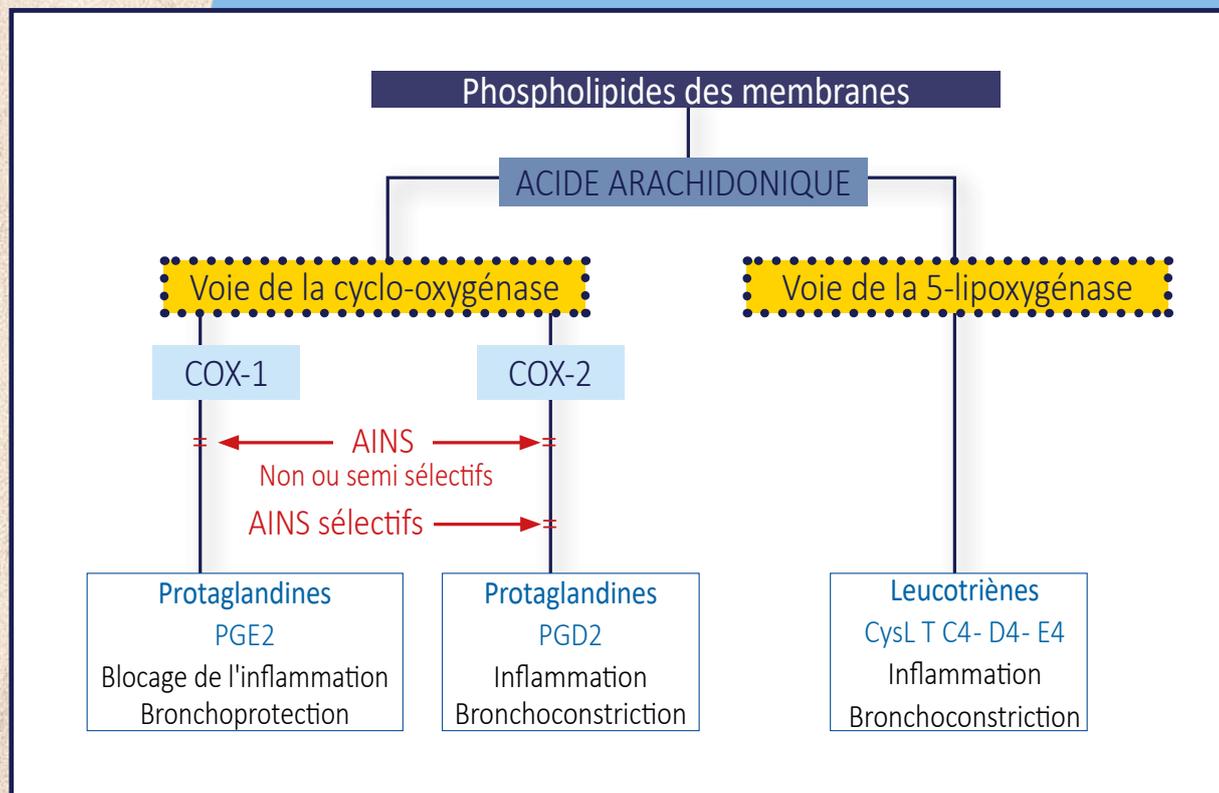


Schéma 2 : Mécanisme d'action et effets des AINS (source <https://doi.org/10.53738/REVMED.2008.4.140.0100>)



Toutes les réactions d'hypersensibilité immédiate nécessitent une évaluation allergologique spécialisée à distance et l'éviction des AINS en attendant les résultats.

Références bibliographiques :
<https://doi.org/10.53738/REVMED.2010.6.255.1345>
<https://doi.org/10.53738/REVMED.2008.4.140.0100>



Alopécie réversible sous octréotide

Nous avons été interrogés pour une patiente de 84 ans traitée par une injection mensuelle d'octréotide 20mg LP, initié dans un contexte d'hémorragie sur angiodysplasie de l'intestin grêle. La patiente a de nombreux antécédents : un syndrome myélodysplasique avec anémie (9g/dl), une implantation de valve aortique (TAVI), une coronaropathie stentée, une hypertension artérielle, une prothèse aorto-bifémorale, une endométriose, un reflux gastro-œsophagien, une diverticulose.

La patiente a présenté une asthénie ainsi qu'une alopécie après la 2^{ème} injection, soit environ 2 mois après le début du traitement. Par la suite, la posologie d'octréotide, a été réduite à 10mg/mois pour les cures suivantes. La patiente est revue en consultation de suivi, pour une réévaluation après la 4^{ème} dose mensuelle d'octréotide. Devant une persistance de l'alopécie affectant le moral de la patiente, l'octréotide est suspendu.

La patiente est revue 4 mois après la suspension d'octréotide, le médecin constate une repousse capillaire. Il n'y a pas eu de récurrence d'hémorragie digestive.

Notre commentaire :

L'octréotide est un analogue synthétique de la somatostatine, peptide médiateur sécrété par les cellules neuroendocrines, l'intestin et le pancréas. Il inhibe la sécrétion pathologique de l'hormone de croissance (GH) ainsi que d'autres hormones comme le glucagon, l'insuline, la gastrine, le pancréozyme ou le VIP (vasoactive intestinal peptide). L'octréotide est entre autres commercialisé sous le nom de Sandostatine®. Il permet de diminuer les besoins en glucose lors d'intoxication par des agents hypoglycémisants. Il est indiqué dans le traitement de l'adénome hypophysaire (sécrétant ou non), de l'acromégalie, du VIPome, des glucagonomes et corticosurrénales.

L'octréotide est également utilisé en

prophylaxie de récurrence d'hémorragie gastro-intestinale en augmentant l'agrégation plaquettaire, en diminuant le flux sanguin splanchnique et en antagonisant l'angiogenèse. On retrouve dans la littérature une réduction d'épisodes hémorragiques intestinaux et des besoins transfusionnels sous octréotide à la posologie de 100mg un jour sur deux.

Dans le cas de notre patiente, l'octréotide a amélioré la prise en charge transfusionnelle dans un contexte d'anémie récurrente. Mais l'alopécie très handicapante n'a pas permis le maintien du traitement. En effet, l'alopécie est un effet indésirable attendu fréquent (entre 1/1.000 et < 1/100) dans le RCP. Trois cas dans la littérature rapportent une alopécie apparue dans les premiers mois de traitement chez un patient de 36 ans et deux patientes de 42 et 67 ans. L'alopécie est décrite comme diffuse, aigue sous la forme d'un effluvium, télogène ou anagène. Le test de traction était positif mais seulement sur les cheveux anciens. Il n'y a pas eu de réalisation de trichogramme. L'alopécie a été réversible après l'arrêt de l'octréotide dans les 3 cas, comme chez notre patiente.

L'angiodysplasie intestinale est une malformation vasculaire fréquente. Le traitement repose principalement sur les techniques endoscopiques, et dans certains cas, l'utilisation de traitement comme l'octréotide. De nouvelles molécules, comme les anti-angiogéniques (anti-VEGF), pourraient représenter une alternative thérapeutique intéressante. Des études complémentaires pour réévaluer le bénéfice-risque sont en cours.

Références bibliographiques :

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00365520310001969>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14511007/>



Coloration noire des urines

Une adolescente de 14 ans est reçue en hospitalisation pour bénéficier d'une chirurgie de scoliose. Durant cette chirurgie, la patiente présente un unique épisode d'urines de couleur foncée/noire, d'évolution spontanément résolutive, associé à des CPK élevées (sans créatininurie ou protéinurie).

Notre commentaire :

La patiente a reçu du propofol en per-opératoire. Le propofol est connu pour induire une coloration des urines en vertes foncées (figure 1). Le délai de survenue est assez court, survenant généralement dans les quelques heures à quelques jours après l'administration du propofol avec parfois une persistance de la coloration pendant plusieurs jours après l'arrêt de l'administration du produit, sans danger retrouvé à ce jour sur la fonction rénale. Il est à noter que d'autres fluides biologiques peuvent se colorer en vert, dont le lait maternel. Cette coloration verte est suspectée d'être liée à un chromophore phénolique non toxique résultant des métabolites hépatiques du propofol. La raison pour laquelle la plupart des patients recevant du propofol n'expriment pas de coloration verte des urines n'est pas encore complètement maîtrisée mais plusieurs hypothèses ont été formulées. Certains auteurs suggèrent que cette coloration survient lorsque la clairance du propofol dépasse l'élimination hépatique et qu'une élimination extra-hépatique du propofol se

produit. D'autres auteurs ont rapporté que l'urine verte peut être associée à une défaillance circulatoire entéro-hépatique due à une constipation, à une altération du péristaltisme, à une supplémentation en albumine et en érythrocytes ou à une glucuronidation extra-hépatique dans les reins. Il est difficile de définir si le mécanisme est dose dépendant ou non. Cependant, en considérant l'hypothèse du mécanisme extra-hépatique, ce phénomène pourrait survenir principalement chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.

Le contexte chirurgical est aussi à prendre en compte, les importantes lyses musculaires pouvant teinter l'urine couleur « cola ». La jonction des deux a pu possiblement induire l'apparition d'une coloration transitoirement foncée des urines d'apparence noirâtre. De nombreux médicaments peuvent colorer les fluides biologiques, dont les urines. Voici un schéma des colorations urinaires d'origine iatrogène (figure 2). La reconnaissance de ces colorations peut indiquer la prise d'un médicament.

Références bibliographiques :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37634493/>
<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00592327/document>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29992157/>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21083675/>



Figure 1 : Coloration verte des urines induites par le propofol (source <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37634493/>)

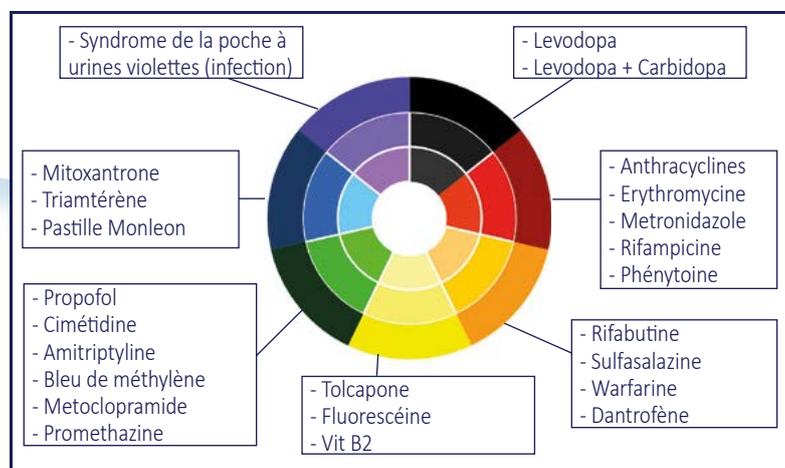


Figure 2 : Schéma non exhaustif des différentes colorations d'urines d'origine iatrogène (pour une information plus complète voir référence (<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00592327/document>))

INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE



Interactions médicamenteuses pouvant être fatales entre Paxlovid® (nirmatrelvir/ritonavir) et certains immunosuppresseurs

Paxlovid® est prescrit aux adultes atteints de Covid-19 sans besoin d'oxygène supplémentaire mais présentant un risque accru d'aggravation de la maladie. Cependant, des interactions médicamenteuses graves, parfois fatales, ont été signalées entre Paxlovid® et certains immunosuppresseurs, particulièrement le tacrolimus.

Depuis sa mise sur le marché en mai 2022, l'information produit de Paxlovid® a été mise à jour plusieurs fois pour inclure des avertissements sur les interactions médicamenteuses.

Les prescripteurs doivent vérifier la compatibilité de leur prescription avec le RCP de Paxlovid® et les recommandations de la Société française de pharmacologie thérapeutique.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/paxlovid-nirmatrelvir-ritonavir-rappel-des-interactions-medicamenteuses-avec-certains-immunosuppresseurs-notamment-le-tacrolimus-pouvant-etre-fatales>

Rifampicine : mesures en cas de tensions d'approvisionnement

Suite à des difficultés d'approvisionnements en rifampicine (Rifadine®, Rifinah®, Rimactan®) en France et en Europe, un contingentement qualitatif est mis en place pour les formes orales. La prescription initiale est réservée aux établissements de santé publics ou privés et aux centres de lutte antituberculeuse (CLAT).

La primo-prescription est limitée aux :

- 👉 Tuberculose maladie
- 👉 Infections aiguës ostéo-articulaires, documentées à staphylocoque
- 👉 Endocardites infectieuses et infections de prothèse vasculaire, documentées à staphylocoque

La suspension buvable est réservée aux enfants de moins de 30 kg, aux patients ayant des difficultés de déglutition, et en cas de tuberculose nécessitant des ajustements de dose spécifiques.

<https://ansm.sante.fr/actualites/rifampicine-conduites-a-tenir-dans-un-contexte-de-fortes-tensions-dapprovisionnement>

Modification des conditions de prescription et de délivrance de certaines biothérapies

La prescription de certaines biothérapies sous-cutanées pour maladies inflammatoires chroniques peut désormais être initiée en ville par des médecins spécialistes. Cette décision est fondée sur l'expérience acquise dans leur utilisation et prend en compte leur profil de sécurité.

Avant d'initier une biothérapie, il est impératif de

- 👉 Vérifier sa place dans la stratégie thérapeutique et son profil de sécurité
- 👉 Consulter le RCP, les mesures de réduction des risques, les avis des autorités de tutelle et les recommandations des sociétés savantes.

Pour les patients avec des pathologies complexes (ex : asthme et psoriasis), une concertation interprofessionnelle est recommandée pour choisir la biothérapie la plus adaptée.

<https://ansm.sante.fr/actualites/modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-de-certaines-biotherapies-utilisees-dans-le-traitement-de-maladies-inflammatoires-chroniques>

Campagne de vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) : profil de sécurité confirmé pour le Gardasil 9®

Dans cette campagne, les données recueillies après l'administration de la 1^{ère} dose du vaccin Gardasil 9® confirment son profil de sécurité. Depuis octobre 2023, seulement 46 cas d'effets indésirables (EI) ont été rapportés, principalement chez les garçons. Les EI rapportés sont généralement temporaires, bien connus et non graves, tels que des rougeurs, des douleurs au site d'injection, des céphalées, des sensations de vertige, des troubles gastro-intestinaux, de la fièvre ou de la fatigue.

La campagne se poursuit dans les collèges, avec l'administration de la 2^{ème} dose à partir d'avril.

Il est recommandé de surveiller attentivement les vaccinés pendant 15 minutes post-injection pour gérer tout EI éventuel et de disposer d'un traitement médical en cas de réaction anaphylactique.

<https://ansm.sante.fr/actualites/campagne-vaccinale-contre-les-infections-a-papillomavirus-humains-hpv-les-donnees-recueillies-apres-la-premiere-dose-confirment-le-profil-de-securite-du-vaccin-gardasil-9>



Pénuries de médicaments pour le diabète de type 2 (DT2) : nouvelles recommandations et perspectives

Elle concerne notamment les analogues du GLP-1. Une reprise partielle des approvisionnements en Ozempic® est prévue dès septembre 2024 alors que les tensions devraient persister pour Trulicity®. Une reprise graduelle des initiations de traitement par Ozempic® ou Victoza® sera envisagée dans certaines situations, dès que les stocks seront partiellement disponibles.

Par rapport aux recommandations précédentes, les analogues du GLP-1 seront réservés aux patients DT2 avec antécédents cardiovasculaires, tandis que d'autres antidiabétiques comme les inhibiteurs de la DPP4 ou les inhibiteurs du SGLT2 seront privilégiés pour les autres patients. En cas de pénurie, les inhibiteurs du SGLT2 seront prescrits en privilégiant les patients ayant une insuffisance cardiaque ou une maladie rénale chronique.

<https://ansm.sante.fr/actualites/diabete-de-type-2-et-tensions-dapprovisionnement-en-a-glp1-perspectives-devolution-de-la-situation-et-des-recommandations-1>

Assistance médicale à la procréation (AMP) : Risque de cancer

Une étude récente portant sur plus de 8,5 millions d'enfants nés en France entre 2010 et 2021 a examiné le lien entre AMP et risque de cancer. Les résultats montrent qu'il n'y a pas de risque global accru de cancer chez les enfants nés après AMP par rapport à ceux conçus naturellement. Cependant, une légère augmentation du risque de leucémie a été observée chez les enfants conçus par fécondation in vitro (FIV) ou par injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI).

Ces résultats soulignent l'importance de poursuivre la surveillance et la recherche dans ce domaine pour mieux comprendre les risques potentiels associés à l'AMP.

<https://ansm.sante.fr/actualites/sante-des-enfants-nes-apres-assistance-medecale-a-la-procreation-pas-daugmentation-globale-du-risque-de-cancer-mais-une-legere-augmentation-du-risque-de-leucemie-nest-pas-exclue>

Recommandation de suspension des médicaments à base d'hydroxyprogestérone (17-OHPC)

Les médicaments contenant du caproate d'hydroxyprogestérone sont utilisés pour prévenir les fausses couches et l'accouchement prématuré, ainsi que pour traiter divers troubles gynécologiques et de fertilité. Cependant, une réévaluation a montré des risques potentiels et une efficacité limitée de ces médicaments. Par conséquent, le PRAC recommande de suspendre leur commercialisation, et des alternatives thérapeutiques sont suggérées. Les professionnels de santé seront informés de cette recommandation et invités à considérer d'autres options thérapeutiques. Cette suspension ne concerne pas l'utilisation de la progestérone, qui diffère de la 17-OHPC.

<https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-mai-2024-13-16-mai>

La liste des « never events » liés aux erreurs médicamenteuses est actualisée

Voici les « never events » ajoutés :

- 🔔 Surdosage en lidocaïne IV (confusion concentration/quantité)
- 🔔 Erreur d'utilisation de la colchicine (non-respect des posologies/contre-indications)
- 🔔 Erreur d'utilisation de la méthadone (non prise en compte des contre-indications/interactions/surdosages)
- 🔔 Mauvais usage de fluoropyrimidine (5-FU) : absence de recherche obligatoire de déficit en DPD.

Certains événements déjà présents dans la liste ont été modifiés :

- 🔔 Erreur de schéma d'administration du méthotrexate par voie orale ou sous-cutanée (hors cancérologie)
- 🔔 Erreur d'administration de médicaments en anesthésie ou réanimation au bloc opératoire, notamment :

- Confusion entre éphédrine et épinéphrine
- Erreurs d'utilisation de la kétamine/eskétamine (dosage, concentration, confusion)
- Erreur d'administration des curares

- 🔔 Erreur de programmation des dispositifs d'administration (pompes à perfusion, seringues électriques), notamment pour les morphiniques, l'insuline et les sédatifs.

Nous vous invitons à consulter la liste actualisée et à rester vigilants.

<https://ansm.sante.fr/actualites/la-liste-des-never-events-est-actualisee>



Déclarez-nous vos effets indésirables

Portail de signalement des événements sanitaires indésirables

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

Coordonnées

Pour contacter votre Centre Régional de
Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament

NICE

HÔPITAL DE CIMIEZ

📍 4 avenue Victoria, BP1179 - 06003 NICE CEDEX 1

☎ 04.92.03.47.08

☎ 04.92.03.47.09

✉ pharmacovigilance@chu-nice.fr

🌐 <https://www.pharmacovigilance-nice.fr/>

📧 <https://twitter.com/PharmacoNice>

MARSEILLE

HÔPITAL STE MARGUERITE

📍 270 bd de Ste Marguerite - 13274 MARSEILLE CEDEX 09

☎ 04.91.74.50.46 ou 04.91.74.50.47

☎ 04.91.74.07.80

✉ pharmacovigilance@ap-hm.fr

📧 <https://twitter.com/PharmacoClin13>

