



LETTRE D'INFORMATION

PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

RENNES BREST

PHARMACOVIGILANCE – PHARMACOEPIDEMIOLOGIE – INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

N°3 JUILLET-AOÛT-SEPTEMBRE 2024

POINT PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE	1
Utilisation de paracétamol pendant la grossesse et risque d'autisme, de TDAH et de déficience intellectuelle chez l'enfant	1
INFORMATIONS ANSM	2
Acétate de glatiramère - Des réactions anaphylactiques peuvent survenir des mois voire des années après l'instauration du traitement	2
ENQUÊTE DE SATISFACTION	3
Résultats – CRPV de Rennes	3

POINT PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE

Utilisation de paracétamol pendant la grossesse et risque d'autisme, de TDAH et de déficience intellectuelle chez l'enfant

Depuis une dizaine d'années, la question du risque de troubles neuro-développementaux lié à la consommation de paracétamol pendant la grossesse est discutée dans la littérature et au niveau des instances européennes. En 2024, une étude de cohorte suédoise a étudié l'association entre une exposition au paracétamol pendant la grossesse et la survenue de troubles neuro-développementaux chez l'enfant (autisme, trouble de l'attention/hyperactivité (TDAH) et handicap intellectuel) [1].

CONTEXTE ET COMMUNICATIONS DE L'AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT

Suite à la publication de la **première des études** ayant soulevé le **risque de troubles neuro-développementaux** chez les **enfants exposés in utero au paracétamol** [2], un **signal** avait été **ouvert par l'agence européenne du médicament** (EMA) en 2014 [3]. En mai de la même année, **après analyse** des résultats et des limites de cette étude, ainsi que de l'ensemble des données cliniques et précliniques disponibles, le **comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC)** de l'EMA avait conclu qu'un **lien de causalité** entre l'exposition au paracétamol durant la grossesse et l'apparition de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero **ne pouvait être établi**.

Le PRAC avait alors rappelé les **règles de bonne utilisation** du paracétamol : une **utilisation possible pendant la grossesse** en cas de nécessité clinique, mais à la **dose efficace la plus faible et pendant la plus courte durée** nécessaire au soulagement des symptômes [3].

Depuis 2014, les résultats de 7 autres études épidémiologiques (dont celle de Stergiakouli et al [4], relayée par la presse généraliste (Ouest France, Le Figaro, ...)) investiguant plus en détail le risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero*, ont été publiés, notamment le risque de troubles du spectre de

l'autisme ou de TDAH. Lors du **PRAC de janvier 2017** [1], à l'issue de la discussion, au vu des nombreuses limites de ces études, le comité a **maintenu sa position**, à savoir qu'un lien de causalité ne pouvait être clairement établi entre l'exposition in utero au paracétamol et l'apparition de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés. Les recommandations de bon usage demeuraient donc inchangées.

En **mars 2019** le PRAC a publié un **nouvel avis** [5], ayant **examiné** les données disponibles dans la littérature, y compris les **études non cliniques et épidémiologiques** concernant l'impact de l'exposition prénatale au paracétamol sur les troubles du développement neurologique et sur l'appareil urogénital, ainsi que les commentaires reçus des détenteurs d'AMM des spécialités de paracétamol. Le PRAC avait **conclu que les études n'étaient pas concluantes**, mais avait néanmoins **demandé à ce que les monographies** des médicaments contenant du paracétamol **soient modifiées afin de refléter l'état actuel des connaissances scientifiques**. Cette mise à jour des s'est appliquée à tous les produits contenant du paracétamol, indépendamment de la voie d'administration/formulation et également à tous les produits combinés contenant du paracétamol, à moins qu'une restriction et un libellé plus stricts soient déjà en vigueur en raison de la présence d'une autre substance active dans le produit combiné avec du paracétamol avec restriction d'utilisation pendant la grossesse.

ETUDE DU JAMA 2024 [1]

La **collecte de l'information** relative à l'**exposition médicamenteuse au paracétamol** a été réalisée :

- Au cours de la **première visite anténatale** (habituellement entre 8-10 semaines de grossesse) d'après un entretien structuré mené par une sage-femme pour identifier l'utilisation de paracétamol en vente libre ou sur ordonnance.
- **Ultérieurement pendant la grossesse**, documentée de manière prospective par la sage-femme et le médecin.
- **Via le registre médical des naissances et le registre des médicaments** recensant les ordonnances délivrées en Suède depuis 2005.

Les **troubles neuro-développementaux** ont été **identifiés via les codes diagnostics** de séjours hospitaliers (y compris soins psychiatriques), de consultation de spécialiste ou la délivrance de médicaments spécifiques.

Une **cohorte de 2,5 millions d'enfants suédois, avec un appariement au sein d'une même fratrie** a été utilisée, dont **185 000 ont été exposés au paracétamol**. Le **suivi médian était de 13 ans** (minimal de 2 ans).

Le **nombre de diagnostics d'intérêt était faible**, incluant 5,9% pour les TDAH, 2,8% pour l'autisme et moins d'1% pour le handicap intellectuel.

Les **résultats permettent d'écarter une association même de faible amplitude** :

- Autisme : HR 0,98 [IC95%, 0,93-1,04]
- TDAH : HR 0,98 [IC 95% CI, 0,94-1,02]
- Handicap intellectuel : HR 1,01 [95% CI, 0,92-1,10].

Les auteurs **concluent à l'absence de lien entre la prise de paracétamol par la mère et les troubles du développement neurologique chez l'enfant**. Dans des études précédentes, différents modèles statistiques et analyses de sensibilité avaient suggéré une faible association significative mais ces résultats semblent très probablement biaisés par des facteurs de confusion familiaux difficilement mesurables mais pris en compte ici par l'appariement sur la fratrie. Ce point constitue une différence majeure avec les études précédentes.

Ces mêmes analyses ajustées n'ont révélé **aucune relation du type dose-effet** : à titre d'exemple, l'exposition à des doses faibles (<25ème percentile), moyennes (25ème-75ème percentile) et élevées (>75ème percentile) de paracétamol durant la grossesse ont conduit à des HR d'autisme de respectivement 0,85, 0,96 et 0,88.

Un biais de classement sur l'exposition et sur le diagnostic ne peut être exclu dans cette étude. Différentes analyses de sensibilité ont cependant été réalisées par les auteurs afin d'approximer au mieux les expositions au paracétamol qui n'auraient pu être identifiées par ailleurs. Mieux contrôler les mesures de l'exposition et du diagnostic impose un investissement incompatible avec une taille d'effectif nécessairement très élevée pour être capable de détecter une éventuelle association modeste avec un événement clinique, heureusement rare, et une exposition ponctuelle.

Globalement, le schéma d'étude, les données mobilisées et les analyses statistiques réalisées sont probablement ce qu'il peut être fait de mieux à l'heure actuelle.

Cette étude rassurante permet de conforter les recommandations émises depuis 2014, à savoir l'utilisation possible du paracétamol pendant la grossesse en cas de nécessité clinique, mais à la dose efficace la plus faible et pendant la plus courte durée nécessaire au soulagement des symptômes [6].

1. Ahlqvist VH et al. Acetaminophen Use During Pregnancy and Children's Risk of Autism, ADHD, and Intellectual Disability. JAMA. 2024 Apr 9;331(14):1205-1214
2. Liew Z et al. Acetaminophen Use During Pregnancy, Behavioral Problems, and Hyperkinetic Disorders. JAMA Pediatr 2014; 168(4): 313-320.
3. Rétinoïdes, facteurs VIII, paracétamol : retour d'information sur le PRAC de janvier 2017 - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (sante.fr)
4. Stergiakouli E et al. Association of Acetaminophen Use During Pregnancy With Behavioral Problems in Childhood. Evidence Against Confounding. JAMA Pediatrics 2016; 170(10): 964-970.
5. https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-12-15-march-2019_en.pdf
6. [Dossier thématique - Le paracétamol - ANSM \(sante.fr\)](#)

INFORMATIONS ANSM

Acétate de glatiramère - Des réactions anaphylactiques peuvent survenir des mois voire des années après l'instauration du traitement

L'ANSM a relayé le 19 août 2024 sur son site [1], une lettre adressée aux professionnels de santé (Dear Doctor Letter - DDL) au sujet de l'anaphylaxie tardive à l'acétate de glatiramère (Copaxone® et générique Viatrix).

Cette lettre nous donne l'occasion de faire un point des données récentes de la littérature sur les réactions de ce type.

QUELQUES RAPPELS SUR L'ACETATE DE GLATIRAMERE

L'acétate de glatiramère (AG) est indiqué dans le **traitement** des formes rémittentes de sclérose en plaques (**SEP**). La posologie approuvée de l'AG est d'une injection sous-cutanée quotidienne pour le dosage 20 mg/ml et de trois injections hebdomadaires pour le dosage 40 mg/ml.

L'AG peut provoquer des réactions post-injection ainsi que des **réactions anaphylactiques**. Les réactions anaphylactiques sont décrites dans les monographies des spécialités concernées comme **peu fréquentes** (> 1/10 000, < 1/1 000).

DONNEES DE LA DDL

À la suite d'une **revue européenne de toutes les données disponibles sur les réactions anaphylactiques** survenues chez des patients traités par AG, il a été conclu que ces réactions peuvent **survenir immédiatement** après l'administration d'AG, **même plusieurs mois, voire années après le début** du traitement. Des cas d'issue fatale ont été rapportés.

Les **patients traités par AG et leurs soignants doivent être informés des signes et des symptômes** des réactions

anaphylactiques (éruption cutanée (ex : urticaire) ; gonflement des paupières, du visage ou des lèvres ; dyspnée ; convulsions) et savoir qu'ils doivent **immédiatement contacter un service médical d'urgence** en cas de réaction anaphylactique. Ceci est particulièrement **important compte tenu de la gravité** de ces réactions **et de la possibilité d'une auto-administration à domicile**. En outre, certains **symptômes initiaux des réactions anaphylactiques peuvent être confondus avec ceux des réactions post injection** (ex : vasodilatation ; dyspnée ; douleur dans la poitrine ; palpitations, tachycardie de résolution spontanée en 15-30 minutes), retardant donc potentiellement l'identification d'une réaction anaphylactique.

La **notice de tous les médicaments contenant de l'AG sera actualisée** avec de nouvelles informations concernant le risque de réactions anaphylactiques, y compris concernant les réactions survenant plusieurs mois voire années après l'instauration du traitement, et les nouvelles mesures à prendre.

DONNEES DE LA LITTERATURE SUR AG ET ANAPHYLAXIE

Un des articles les plus récents ayant fait le point sur anaphylaxie et AG [2] indique que cette complication est un phénomène rare (0,8 % des patients traités par AG dans le monde).

Dans cette publication, **6 cas** de patients ayant présenté des **effets indésirables** (EI) à l'AG sont décrits, **parmi lesquels 4 cas de réactions anaphylactiques**.

Les réactions concernaient **4 hommes** et étaient cotées en **grade 1** (1 cas avec érythème + urticaire), en **grade 2** (1 cas avec nausées, vomissements, sensation de gorge serrée, érythème, œdème de Quincke) et en **grade 3** (2 cas : le 1^{er} avec dyspnée, urticaire généralisée, œdème de Quincke, perte de conscience ; le 2nd avec pré-syncope, hypersudation, sensation de gorge serrée, dyspnée, douleurs abdominales et hypotension).

Le **délai de survenue** de ces réactions anaphylactiques allait **de 5 mois à 3 ans après l'introduction** d'AG pour une SEP.

Trois de ces patients avaient présenté initialement une réaction locale à la suite de l'administration d'AG, **plusieurs mois ou années auparavant, et deux patients avaient également développé une réaction post injection, spontanément résolutive**.

L'**évolution** de ces réactions anaphylactiques était **favorable** sous traitement correcteur (corticoïdes +/- antihistaminiques +/- adrénaline).

Sur le plan du **bilan allergologique**, les **prick-tests** étaient tous **négatifs** et les **intradermoréactions** (IDT) **positives dans 1 seul cas** (patient chez qui le dosage d'IgE spécifiques était par ailleurs également positif). Les auteurs signalaient l'existence **d'autres travaux** ayant montré une **positivité du test d'activation des basophiles**. Des **tests allergologiques** ont également été **réalisés avec le mannitol** (excipient présent dans les spécialités d'AG et ayant été associé à la survenue d'anaphylaxie IgE médiée) ; ils se sont avérés **négatifs**. Chez les **3 patients dont le bilan allergologique était négatif**, l'**histoire clinique** était cependant très **évocatrice d'une réaction anaphylactique**.

Chez ces 4 patients, une désensibilisation était donc réalisée : **3 des 4 patients ont pu continuer à recevoir l'AG** quotidiennement sans EI, **mais le 4^{ème} a développé une nouvelle réaction anaphylactique** au bout de quelques mois, ce qui a entraîné l'arrêt du traitement par AG. Les auteurs concluaient que la désensibilisation permet le plus souvent de poursuivre le traitement par AG chez des patients dont l'histoire clinique ou le bilan allergologique est en faveur d'une anaphylaxie et pour lesquels d'autres options thérapeutiques sont difficilement envisageables. Il convient cependant de fournir aux patients de l'adrénaline auto-injectable et de les former à s'en servir.

Au total

Les réactions anaphylactiques à l'acétate de glatiramère peuvent survenir après l'administration d'acétate de glatiramère, même plusieurs mois, voire années après le début du traitement.

Les cas sont rares mais des issues fatales ont été rapportées.

Une désensibilisation est possible mais l'arsenal thérapeutique à disposition des cliniciens pour la prise en charge de la SEP semble permettre de s'affranchir de cette étape dans la plupart des situations.

Remerciements : Dr Emmanuelle Le Page, responsable du CRC-SEP, CHU de Rennes

1. [Information de sécurité - Acétate de glatiramère : des réaction - ANSM \(sante.fr\)](#)
2. Marco-Martín G et al. Immediate reactions with glatiramer acetate: Diagnosis of allergy and desensitization protocols. *Neurol Clin Pract* 2020; 10(2): 170-177.

ENQUÊTE DE SATISFACTION

Résultats – CRPV de Rennes

Dans le cadre de **la démarche d'amélioration continue** de ses activités, le CRPV de Rennes a réalisé **en juin 2024** une **enquête de satisfaction auprès des professionnels de santé (des départements du 22 et du 35) l'ayant sollicité au cours de l'année 2023**.

Le questionnaire était composé de **3 parties** portant sur l'identité du répondant, sa satisfaction globale concernant les activités du CRPV et sa satisfaction concernant la lettre d'information trimestrielle.

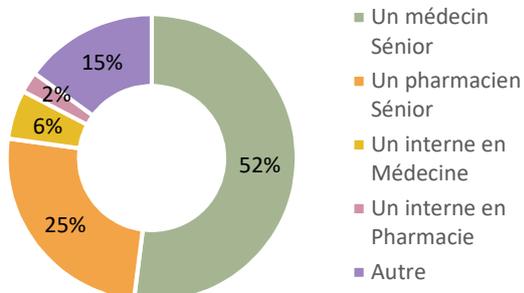
Ce questionnaire a été conçu et envoyé grâce au **logiciel Sphinx IQ2**. Les réponses ont été **recueillies et traitées anonymement**. Une **enquête similaire** avait été réalisée **en 2018** auprès des professionnels de santé du **CHU de Rennes**.

Le **taux de réponse** de l'enquête de juin 2024 est de **24,8%**, soit 127 réponses sur 512 destinataires.

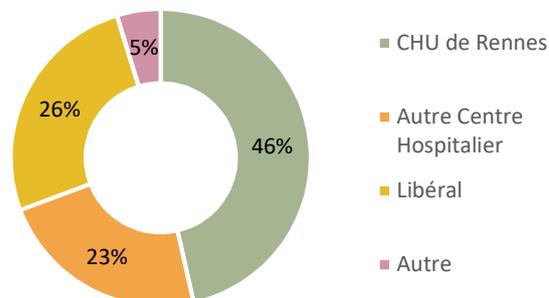
PARTIE 1 : IDENTITE

Les **profils** des professionnels ayant répondu sont assez **hétérogènes**, bien qu'une majorité soit constituée de médecins et pharmaciens séniors et de professionnels du CHU de Rennes ou d'autres CH.

Répartition des répondants par profil

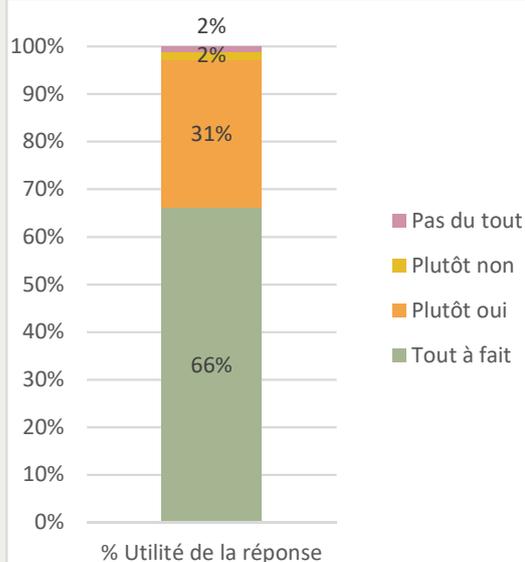
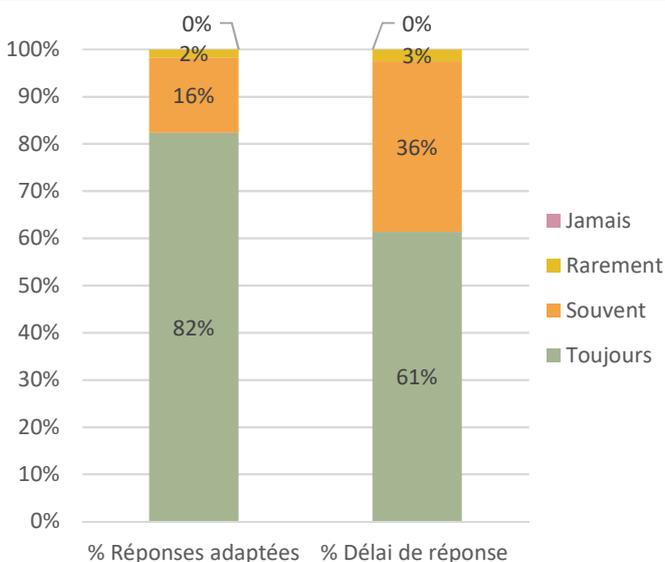


Répartition des répondants par structure



PARTIE 2 : SATISFACTION GLOBALE CONCERNANT LES ACTIVITES DU CRPV

Le **taux de satisfaction** des professionnels concernant les avis du CRPV reste **très bon** par rapport à 2018 et a même légèrement **augmenté**. En effet, bien que le taux de satisfaction relatif aux *réponses adaptées* reste stable, la proportion de personnes ayant répondues « toujours » a augmenté de près de 20%. De même, les taux de satisfaction concernant le *décali des réponses* et leur *utilité* ont augmenté de 6%.

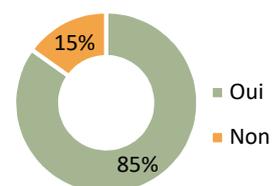


En 2018, 90% des professionnels du CHU de Rennes interrogés étaient favorables à la mise à disposition des courriers d'avis sur **DxCare** (Dossier médical informatisé). Dès lors, après autorisation, le CRPV a **intégré les courriers de réponse** directement dans le dossier patient informatisé (pour les demandes des professionnels du CHU de Rennes) et de doubler d'un envoi par mail au professionnel.

Pour cette enquête, le CRPV s'est intéressé au **taux de satisfaction des professionnels du CHU de Rennes concernant cette mise à disposition des avis** dans DxCare.

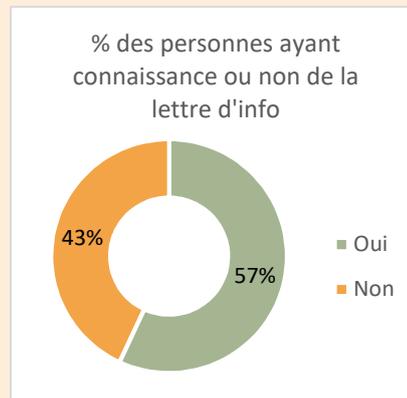
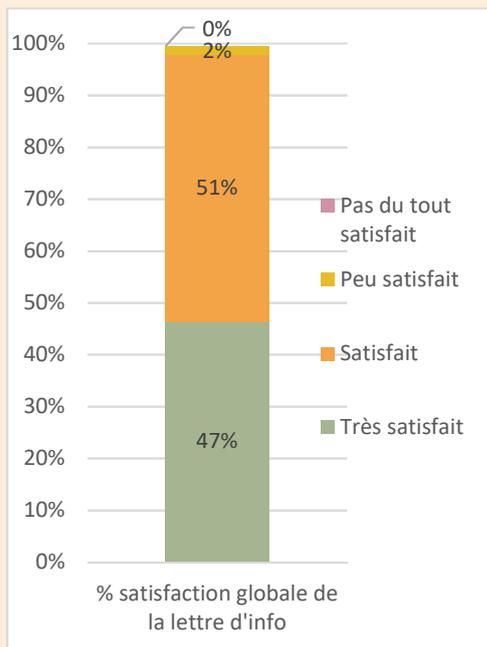
Si 85% des répondants sont satisfaits, au vu des commentaires émis par les répondants « insatisfaits » (15%), il apparaît que certains professionnels n'étaient pas informés de cette mise à disposition des courriers dans DxCare. Des actions d'amélioration seront définies afin de progresser sur ce point.

% satisfaction de la mise à disposition des courriers dans DxCare



Parmi les professionnels ayant connaissance de la lettre d'information trimestrielle, le **taux de satisfaction globale est de 98%** (96.6% en 2018).

Cette question portait notamment sur la **fréquence de diffusion, le contenu et la présentation** de celle-ci.



Cinquante-sept % des personnes interrogées connaissent la lettre d'information. Une légère augmentation par rapport à 2018 (49%) est observée.

Notons qu'en 2018 seuls les professionnels du CHU de Rennes avaient été interrogés.

Près de la moitié des personnes qui ne connaissent pas la lettre d'information sont des libéraux. Il apparaît également que des professionnels du CHU de Rennes (médecins et autres professionnels) ne connaissent pas la lettre d'information.

Un **travail sur la communication autour de la lettre d'information** sera engagé.

Si vous souhaitez prendre connaissance de notre **Lettre d'Information trimestrielle**, nous vous invitons à cliquer sur le lien suivant : <https://www.rfcrpv.fr/bulletins-des-crpv/lettre-dinformation-pharmacovigilance-de-bretagne-rennes-brest/>

Pour vous inscrire à la liste de diffusion, vous pouvez envoyer un mail à pharmacovigilance@chu-rennes.fr

En conclusion, le taux de satisfaction concernant les activités du CRPV reste stable et connaît même une légère hausse. Quelques actions d'amélioration portant sur la communication devront être définies.

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont pris le temps de répondre à cette enquête, ainsi que pour les commentaires très positifs qui ont été exprimés.

Remerciements : Anaïs Fouco, ingénieur Qualité, CRPV Rennes

PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

Côtes d'Armor et Ille et Vilaine

Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmaco-épidémiologie et Information sur le Médicament

CHU Pontchaillou

2 rue Henri Le Guilloux

35033 RENNES CEDEX 9

Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.26

Courriel : pharmacovigilance@chu-rennes.fr

Déclaration aussi possible sur :

INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES

Finistère et Morbihan

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament de Bretagne Occidentale

CHU de Brest - Hôpital du Morvan

2 avenue Foch

29609 BREST Cedex

Tel : 02.98.34.79.75 – Fax : 02.98.34.79.77

Courriel : crpv.brest@chu-brest.fr

Directeur de la publication : Madame Véronique ANATOLE-TOUZET, Directrice Générale du CHU Rennes

Comité de Rédaction : Eric BELLISSANT, Elora BLAISONNEAU, Loyal EL ARIDI, Greta GOURIER, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Catherine MOUCHEL, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Astrid PRIOUL, Hugo REDOUTE, Lucie-Marie SCAILTEUX, Louise TRIQUET.

Diffusion : Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal septembre 2024.

Suivez-nous sur X !
@PharmacoRennes



Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance : [RF CRPV](http://rfcrpv.fr)

