

Les ACTUALITÉS en PHARMACO SURVEILLANCE

Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie
et d'Information sur le Médicament Centre Val de Loire

CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9

Tél. : 02 47 47 37 37 • Fax : 02 47 47 38 26 • E-mail : crpv@chu-tours.fr

www.pharmacovigilance-tours.fr • @Reseau_CRPV



LE CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT

Répond à toutes vos questions sur les médicaments

Reçoit et analyse vos notifications
d'effets indésirables

Est facile à joindre : 02 47 47 37 37

La déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance
des effets indésirables des médicaments est obligatoire.

Ces déclarations peuvent être faites par téléphone, par courrier
(*simplement en nous transmettant une copie du compte rendu
d'hospitalisation*) ou par fiche de déclaration disponible sur
<http://www.pharmacovigilance-tours.fr>

L'essentiel

VOS DÉCLARATIONS ET VOS QUESTIONS AU CRPV

Déficit en thiamine induit par le furosémide	2
Syndrome de cushing avec la tiramcinolone intra-lésionnelle	2
Bradycardie fœtale et fer injectable en fin de grossesse	3

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

Arrêt des statines chez les patients de plus de 75 ans traités en prévention primaire.....	3
Les analgésiques opioïdes majorent le risque de fibrillation auriculaire	3

Risque d'anévrisme aortique et de dissection avec les fluoroquinolones.....	4
Médicaments et jeu pathologique	4
L'utilisation d'une coupe menstruelle triple le risque de déplacement d'un stérilet.....	4

EN BREF !

Profil de sécurité des fluoroquinolones	5
---	---

INFORMATIONS DE L'ANSM ET DE L'EMA

COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS.....





Traitement chronique par furosémide et déficit en thiamine

Cette patiente âgée de 70 ans, ayant pour principales comorbidités une obésité morbide, une HTA, un diabète de type 2, est hospitalisée pour une décompensation d'insuffisance cardiaque. Elle est traitée depuis environ 7 ans par rivaroxaban 20 mg/jour, bisoprolol 10 mg/jour, furosémide 40 mg/jour et depuis 2 ans par Forxiga® (dapagliflozine) 10 mg/jour. Deux jours après l'admission, la patiente présente une crise généralisée tonico-clonique d'évolution favorable après administration de Rivotril® (clonazépam). Après la crise, la patiente est somnolente avec un Glasgow oscillant entre 8 et 10. Elle est transférée en réanimation et une IRM cérébrale met en évidence une atteinte bithalamique en FLAIR évocatrice d'une encéphalopathie carencielle type Gayet Wernicke. La recherche des autres causes d'encéphalopathie est négative que ce soit sur le plan infectieux (multiplex respiratoire, hémocultures, ECBU, PL, sérologies virales), toxique (alcool, barbituriques, benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques, digoxine), endocrinologique (cortisol normal, hypothyroïdie infraclinique) et métabolique (natrémie, calcémie, glycémie, ammoniémie et urémie normales, créatininémie 39 µM) de même que le bilan d'auto-immunité. Il est retenu comme diagnostic un coma sur encéphalopathie carencielle type Gayet Wernicke devant les anomalies IRM, l'amélioration sous vitaminothérapie forte dose (dosage thiamine ininterprétable car réalisé après supplémentation) et la négativité du reste du bilan étiologique. Devant l'absence d'éthylisme, d'un régime alimentaire sans restriction en extra hospitalier, de l'absence de trouble digestif ou de malabsorption connue, il est évoqué un potentiel effet indésirable du furosémide.

Le furosémide est associé à un risque de déficit en thiamine (ou vitamine B1) dose - et durée-dépendant, qui lui-même expose à un moins bon contrôle de l'insuffisance cardiaque. Ce risque semble plus élevé lors de l'utilisation de dose >80 mg/jour et pour des durées de plus de 6 mois. Une étude conduite en 2006 chez des patients ne recevant pas de supplémentation vitaminique a inclus 100 patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque et 50 sujets contrôles appariés sur l'âge et le sexe. Dans cette cohorte, la prévalence du déficit en thiamine était de 33% chez les patients insuffisants cardiaques (tous traités par furosémide avec une dose médiane de 60 mg/jour depuis en moyenne 14 mois) contre seulement 12% des sujets contrôles ne prenant aucun diurétique. Un effet semblable a été retrouvé avec d'autres diurétiques comme le bumétanide ou l'amiloride mais les données sont moins pléthoriques. Le mécanisme principal impliquerait une fuite urinaire de thiamine directement en lien avec l'effet diurétique.

Ainsi, un traitement par diurétique de l'anse à forte dose ou au long cours est associé à un risque de fuite urinaire de thiamine, déficit qui peut devenir symptomatique (neuropathie, syndrome de Wernicke-Korsakoff, insuffisance cardiaque), et pourrait être associé à un moins bon contrôle de l'insuffisance cardiaque.

TKatta, Am J Med 2016 - PMID: 26899752; DiNicolantonio, Congest Heart Fail 2013 - PMID: 23910704; Hanninen, J Am Coll Cardiol 2006 - PMID: 16412860; Sica, Congest Heart Fail 2007 - PMID: 17673878

Syndrome de Cushing secondaire à la triamcinolone pour une cicatrice chéloïde... chez une patiente traitée par ritonavir

Cette patiente de 50 ans reçoit des injections intra-lésionnelles de Kénacort Retard® (triamcinolone 40 mg) pour des

cicatrices chéloïdes. Elle n'a pas d'antécédent en dehors d'une infection VIH traitée par l'association darunavir/ritonavir, emtricitabine et tenofovir disoproxil. Elle se présente à la consultation de suivi pour la 4ème injection de Kénacort Retard® avec un œdème de la face qui a été d'installation progressive. La présence d'une HTA (150/100 mmHg), d'une prise de poids (+10kg), d'une asthénie, de crampes et d'une polyurie conduit à suspecter un syndrome de Cushing. Le bilan biologique (cortisolémie à 8h, ACTH, aldostérone, rénine et rapport aldostérone/rénine...) confirme ce diagnostic. La triamcinolone est arrêtée et de l'hydrocortisone est débutée. La triamcinolone (Kénacort Retard® 40mg/mL) est indiquée dans le traitement de cicatrice chéloïde à la posologie de 1 à 3 mL (soit 40 à 120mg) selon l'étendue des lésions, toutes les 3 ou 4 semaines. Comme les autres corticostéroïdes, elle expose, en cas d'administration prolongée et/ou de forte dose, à un risque de syndrome de Cushing exogène, y compris lors d'administration par voie intra-lésionnelle. Ainsi, une revue de la littérature rapporte 18 cas de syndrome de Cushing après injection locale (cicatrice chéloïde ou hypertrophique) de triamcinolone. Les premières manifestations sont survenues dans un délai médian de 6,5 semaines [extrêmes 2 sem-9 m], après l'administration d'une dose totale de 10 mg à 1200 mg (majoritairement > 40mg).

Chez cette patiente, la survenue d'un syndrome de Cushing malgré une dose peu importante, peut s'expliquer par une surexposition à la triamcinolone. En effet, la triamcinolone est métabolisée par le cytochrome 3A4 et est substrat de la P-gp. Or le ritonavir est inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp. Ainsi, selon le RCP de ritonavir, son utilisation concomitante avec des corticoïdes métabolisés par le CYP3A4 « n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie ». Selon le RCP de Kénacort® Retard, le risque d'interaction médicamenteuse en cas d'injection locale de triamcinolone est exceptionnel par rapport à un usage systémique, mais doit être considéré en cas d'injections multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme. Dans une revue de 15 cas publiés de syndrome de Cushing secondaire à une interaction triamcinolone/ritonavir, la dose moyenne de triamcinolone était de 97mg [40-240mg], avec un nombre moyen d'injection de 1,6 (1 injection n=9 ; 2 injections n=4 ; 3 injections n=1 ; 6 injections n=1). La triamcinolone était administrée par voie épidurale (n=8), intra-articulaire (n=4), subacromiale (n=2) ou intra-musculaire (n=1). La posologie du ritonavir était de 100mg/j dans 9 cas et de 200mg/j dans 6 cas. Le délai de survenue des premières manifestations (majoritairement prise de poids et faciès cushingoïde) variait de 1 à 20 semaines après le début du traitement. La thérapie antirétrovirale a été poursuivie (n=9), modifiée pour un schéma sans ritonavir (n=5) ou interrompue (n=1) jusqu'à normalisation de la cortisolémie et de l'ACTH avec supplémentation par hydrocortisone (n= 7). L'évolution était favorable après un délai médian de 4,9 mois [2-8 mois].

Ainsi, un syndrome de Cushing iatrogène est possible avec la triamcinolone par voie locale. L'association à un inhibiteur puissant du cytochrome 3A4 et/ou de la PgP (comme le ritonavir) entraîne une surexposition au corticoïde et majore de façon importante ce risque

Fredman, Burns. 2013. PMID: 23092701; Schwarze-Zander, Infection. 2013. PMID: 23873267; Polasek, Br J Clin Pharmacol. 2006. PMID: 16669850; Nishimura, J Pharmacol Sci. 2004. PMID: 15528841

Fer injectable en fin de grossesse et bradycardie fœtale

Cette patiente, âgée de 28 ans enceinte à 37 semaines d'aménorrhée, a une anémie à 8 g/dl non améliorée par du fer oral. Il est décidé d'administrer du fer injectable et elle reçoit une perfusion de Ferinject® (fer carboxymaltose). Pendant la perfusion, survient une éruption cutanée, sans autre manifestation d'anaphylaxie (pas de bronchospasme, pas d'hypotension, pas de tachycardie). La perfusion est immédiatement arrêtée, mais apparaît rapidement une bradycardie fœtale à 100 bpm. Le rash cutané maternel s'améliore rapidement, mais la bradycardie fœtale persiste plus de 10 min conduisant à réaliser une césarienne en urgence. La césarienne n'aura finalement pas lieu, la fréquence cardiaque fœtale s'étant rapidement normalisée avant l'intervention. En raison de l'anémie persistante, la patiente recevra le lendemain et surlendemain à nouveau du fer IV, mais cette fois du Venofer® (fer saccharose) à débit très ralenti (sur 2h30 environ), sous surveillance médicale maternelle et fœtale stricte pendant la perfusion, surveillance qui a été poursuivie 1h après l'injection le risque de récurrence d'une anaphylaxie sous une forme plus sévère n'étant pas exclu. Aucune réaction maternelle, ni bradycardie fœtale n'est survenue.

Des réactions d'hypersensibilité immédiates sont rapportées avec tous les sels de fer administrés par voie parentérale, mais leur incidence semble différente. Avec le fer saccharose, l'incidence des réactions anaphylactiques et d'hypersensibilité sévères a été estimée entre 0.012% et 1.2%. Une méta-analyse avec comparaison indirecte a retrouvé une incidence des réactions anaphylactiques plus élevée avec le fer carboxymaltose (1.5%, 28/1892) qu'avec le fer saccharose (1.2%, 33/2785),

confirmant les données des essais cliniques pré-AMM, mais cette différence n'a pas été retrouvée dans une autre étude de pharmacoépidémiologie.

Au cours de l'anaphylaxie maternelle, la survenue d'une bradycardie fœtale prolongée, symptomatique d'une asphyxie fœtale, est fréquente. Pour certains auteurs, elle s'expliquerait par une altération de la perfusion chorio-ombilicale imputable aux divers médiateurs de l'allergie. Si en cas de choc anaphylactique médicamenteux pendant la grossesse, le pronostic maternel est favorable dans les cas rapportés, il en va autrement du pronostic fœtal, car sur une série de 28 cas de la littérature, 9 enfants ont eu des séquelles neurologiques et 3 sont décédés. Même si l'anaphylaxie médicamenteuse est exceptionnelle, ces données incitent à la plus grande prudence.

Aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres, l'utilisation du fer injectable doit être limitée aux situations où il est indispensable (cf RCP). Pendant l'administration et jusque 30 min après, la mère doit être strictement surveillée et le fœtus doit faire l'objet d'un suivi attentif. Dès le moindre signe évocateur d'anaphylaxie, la perfusion doit être stoppée immédiatement dans la mesure où une bradycardie fœtale peut survenir malgré un tableau allergique maternel peu marqué. Enfin, le possible risque moindre de réaction allergique avec le fer saccharose (Venofer® et génériques), par rapport au fer-carboxymaltose (Ferinject®), devrait également être tout particulièrement pris en compte chez la femme enceinte*.

* Attention, la dose de fer et le protocole d'administration de ces 2 sels de fer sont différents et en cas d'erreur d'administration il existe un risque de complications graves (défaillance multiviscérale en lien avec la toxicité cardiaque du fer).

Pollock RF, et al. *Expert Rev Hematol*. 2020, PMID: 31928094 ; J.-C. Sleth et al. *Ann Franç Anest Réa* 2009, PMID: 19646842 ; Wang, *JAMA* 2015 - PMID: 26575062 ; Dave, *AIM* 2022 - PMID: 35344378.

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

• AP. Jonville-Béra



Arrêt des statines chez les patients de plus de 75 ans traités en prévention primaire

Le bénéfice des statines en prévention primaire chez les personnes de 75 ans et plus, reste incertain. L'objectif de cet essai contrôlé randomisé multicentrique était d'évaluer la non-infériorité de l'arrêt des statines en termes de mortalité toutes causes en comparaison de leur maintien. L'étude ouverte, en conditions réelles d'utilisation, a été réalisée dans 320 cabinets de médecine générale. Les patients de plus de 75 ans sans athérosclérose cardiovasculaire (MCVA) connue (en cours ou antécédent), traités par une statine ont été répartis aléatoirement pour poursuivre ou arrêter leur traitement par statine et ont été suivis pendant 36 mois. Le critère de jugement principal était la mortalité toutes causes, avec une marge de non-infériorité de 5%. Les critères secondaires incluaient la qualité de vie (évaluée par l'échelle SF12), l'incidence de MCVA et des événements non cardiovasculaires. Entre janvier 2016 et décembre 2019, 1160 participants ont été inclus dans l'analyse en intention de traiter modifiée. L'âge moyen était de 81,1 ans (écart-type 4,4), 385 (33 %) étaient des hommes, 342 (28 %) avaient un diabète et 896 (77 %) étaient hypertendus. L'IMC moyen était de 27,3 kg/m² (ET 4,6) et 716 participants (62 %) étaient traités par une statine depuis plus de 10 ans. Le taux moyen de cholestérol total à l'inclusion était de 2,0 g/L (ET 0,4) et le cholestérol LDL était de 1,1 g/L (ET 0,4). Trois mois après la randomisation, le cholestérol LDL est resté stable dans le groupe avec maintien de la statine (1,1 g/L [ET 0,4]), tandis qu'il a augmenté de 1,1g/L (ET 0,4) à 1,7 g/L (ET 0,4) dans le groupe sans statine. À 36 mois, 48 participants (8 %) étaient décédés dans le groupe poursuivant

la statine contre 35 (7 %) parmi les participants sans statine (différence absolue : -0,68 % [-3,95 ; -2,60]). Des événements cardiovasculaires majeurs ont été observés chez 20 participants (3,1 %) du groupe poursuivant la statine et chez 20 participants (3,8 %) du groupe arrétant la statine (p = NS). Des événements indésirables non cardiovasculaires ont été rapportés chez 469 participants (73 %) du groupe poursuivant la statine et chez 374 participants (72 %) du groupe arrétant la statine (p = 0,55). La qualité de vie à un an ne différait pas entre les groupes. Ainsi, pour les patients de 75 ans et plus, sans antécédent de MCVA, l'arrêt d'un traitement par statine n'a pas eu d'impact sur la mortalité globale à trois ans. Dans le groupe ayant arrêté la statine, malgré une augmentation du cholestérol LDL à 3 mois, les auteurs n'ont pas observé d'excès d'événement cardiovasculaire majeur et il n'y avait pas non plus de réduction significative des événements indésirables, mais seulement une tendance avec moins de cas de myopathie. Enfin, l'arrêt de la statine n'était pas associé à une amélioration de la qualité de vie.

F. Bonnet et al, *Rev méd int* 46 (2025) A61-A137 ; <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2025.03.062>

L'utilisation d'analgésiques opioïdes majeure le risque de fibrillation auriculaire d'apparition récente

La prescription d'opioïdes est devenue fréquente, en particulier pour les douleurs non cancéreuses chez les sujets âgés. Leurs effets indésirables les plus fréquents, bien connus des prescripteurs, sont le plus souvent anticipés. Suite à certaines publications évoquant un risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires, en particulier de fibrillation auriculaire (FA),

pathologie fréquente chez le sujet âgé, ces auteurs ont évalué l'association entre l'utilisation d'opioïdes et le risque de FA d'apparition récente. Ils ont réalisé une revue systématique et une méta-analyse des études issues des bases de données MEDLINE et EMBASE jusqu'en janvier 2024 faisant état de FA documentées chez des patients recevant un opioïde, quelle que soit l'indication, par rapport à un placebo, un autre analgésique ou à l'absence de traitement. Quatre études observationnelles portant sur un total de plus de 4 millions de patients, dont 153 734 traités par un analgésique opioïde, répondaient aux critères d'inclusion de la méta-analyse. Au cours de ces études, 991 263 cas de FA ont été enregistrés. La proportion de femmes variait de 13 à 100 % et l'âge médian de 34 à 65 ans. La méta-analyse des données regroupées a montré que, par rapport aux comparateurs (placebo, autre analgésique ou absence de traitement), le traitement par opioïdes doublait le risque de FA d'apparition récente (RR 1,96 [1,43–2,69]). Une analyse de sensibilité, excluant l'étude ayant la plus grande cohorte, a montré des résultats similaires à ceux de l'analyse principale. Les auteurs concluent que lors de la prescription d'un analgésique opioïde, en particulier chez les patients âgés, le risque de survenue de FA doit être pris en compte, notamment en présence d'autres facteurs de risque de fibrillation auriculaire.

Menichelli D et al. Drug Saf. 2025 PMID: 40383741

Risque d'anévrisme et de dissection aortique avec les fluoroquinolones

Cette nouvelle étude, vient compléter les données déjà disponibles puisque plus de dix études ont été publiées, dont huit au moins concluent à une augmentation du risque de dissection aortique ou de rupture d'anévrisme par un facteur compris entre 1,5 et 2,5 en cas de traitement par fluoroquinolone (FQ). La plupart des études positives ont été conduites en comparant le risque à celui observé en cas d'utilisation d'amoxicilline ou d'un macrolide. Les auteurs ont reproduit une étude récente sur la base de données de remboursement allemande comparant les FQ aux macrolides, en l'étendant à d'autres antibiotiques. Après appariement sur score de propension, la survenue d'une hospitalisation pour anévrisme ou dissection aortique dans les 60 jours a été comparée entre des adultes ayant bénéficié d'une prescription récente de FQ et des adultes ayant eu la prescription d'un autre antibiotique. Par rapport à un macrolide, la prescription d'une FQ était associée à un risque accru de 50% d'anévrisme aortique ou de dissection aortique (aHR = 1,52 [1,33 ; 1,74]) dans les 60 jours, et le risque était doublé pour la moxifloxacine (aHR = 2,13 [1,64 ; 2,77]). Le risque associé aux FQ était également majoré en comparaison aux tétracyclines (aHR = 1,86 [1,54 ; 2,24]), aux pénicillines à spectre étendu (aHR = 1,45 [1,28 ; 1,65]), aux céphalosporines (aHR = 1,23 [1,10 ; 1,37]) et aux lincosamides (aHR = 1,73 [1,43 ; 2,11]). Dans l'analyse en sous-groupe, le risque était 1/ augmenté dans les 2 sexes mais plus élevé chez les hommes, 2/ augmenté uniquement chez les patients de plus de 50 ans, 3/ plus important en cas de posologie élevée, 4/augmenté dans les mêmes proportions en présence ou non d'un diabète ou d'une pathologie cardiovasculaire. Le mécanisme exact reste inconnu, mais la similitude ultrastructurale du tendon et de la paroi aortique, ainsi que les effets des FQ sur certaines métalloprotéases matricielles pourraient expliquer cette atteinte. Cette nouvelle étude, ajoutée aux précédentes, et l'existence d'un rationnel pharmacodynamique fort conduisent à recommander la prudence lors de la prescription d'une FQ à un patient avec atteinte aortique préalable connue (anévrisme aortique, antécédent de dissection aortique, antécédent familial d'anévrisme, troubles du tissu conjonctif (Marfan, Ehlers-Danlos, Turner, polyarthrite rhumatoïde), vascularite (Behçet, Takayasu, artérite à cellules géantes, Sjögren) et pathologie vasculaire (hypertension artérielle non contrôlée, athérosclérose connue), tout

particulièrement s'il s'agit d'un patient de plus de 50 ans, et si la posologie de FQ est importante.

Wicherski J, et al. Pharmacotherapy. 2025. PMID: 40285433

Médicaments et jeu pathologique

Le jeu pathologique est une affection psychiatrique comprenant un comportement de jeu persistant et récurrent, qui fait partie des troubles du contrôle des impulsions (comme l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les achats compulsifs ou la boulimie), troubles qui peuvent être induits par les médicaments dopaminergiques (principalement lévodopa, pramipexole, ropinirole et cabergoline). Cette pathologie étant rarement reliée à un traitement médicamenteux, les données sur les médicaments qui peuvent l'induire sont peu nombreuses. Le pharmacologue français auteur de cette étude a analysé les déclarations de jeu pathologique enregistrées dans la base mondiale de pharmacovigilance (Vigibase®) jusqu'au 31/06/2024 afin de décrire les médicaments le plus souvent incriminés à l'aide d'analyses de disproportionnalité. Une deuxième analyse a été réalisée en comparant les différentes classes pharmacologiques (ou médicaments) pour lesquelles des associations significatives ont été trouvées.

Parmi les 25 millions de cas d'effet indésirable, figuraient 1673 cas de jeu pathologique, cas qui concernaient principalement des hommes (59 %), âgés de 45 à 64 ans (52 %), en lien avec un médicament du système nerveux (98 %), en particulier l'aripiprazole (35 % de tous les cas), le pramipexole (34 %) et la lévodopa (9 %). L'analyse de disproportionnalité a conclu à une plus grande fréquence de déclaration de jeu pathologique avec les antiparkinsoniens dopaminergiques (lévodopa, agonistes de la dopamine [en particulier pramipexole, cabergoline, rotigotine]) suivis des antipsychotiques (en particulier de seconde génération : aripiprazole, brexpiprazole et rispéridone). Mais il existait également un signal de disproportionnalité avec les antidépresseurs (en particulier sertraline, paroxétine, citalopram, venlafaxine et duloxétine) et avec les psychostimulants (méthylphénidate, modafinil, amfétamine/dexamfétamine). En revanche, aucune association n'a été trouvée avec les médicaments antiépileptiques, analgésiques ou anesthésiques. Cette étude apporte de nouvelles données sur les médicaments potentiellement inducteurs de jeu pathologique comme les IRS, les IRSNA (venlafaxine) et des psychostimulants (méthylphénidate, modafinil, amphétamines). Elle confirme aussi l'implication des antipsychotiques de seconde génération (principalement l'aripiprazole).

C'est l'occasion de rappeler que les patients traités par agoniste dopaminergique ou par antipsychotiques de seconde génération doivent être régulièrement surveillés à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Une réduction de la dose voire un arrêt progressif doivent être envisagés en cas de survenue de tels symptômes.

Montastruc JL, Eur J Clin Pharmacol. 2025 Jun;81(6):907-9, PMID: 40208331.

L'utilisation d'une coupe menstruelle triple le risque de déplacement d'un stérilet

Le dispositif intra-utérin est une méthode contraceptive de plus en plus utilisée, de même l'utilisation des coupes menstruelles pendant les règles a conquis de nombreuses femmes. Mais la survenue d'une perte d'efficacité du DIU, consécutive à une expulsion ou à un déplacement chez des utilisatrices de coupe menstruelle ont conduit certains gynécologues à s'interroger sur l'existence d'un lien éventuel. Certains facteurs de risque de déplacement et d'expulsion d'un DIU, comme le jeune âge (< 25 ans) l'existence d'une anomalie utérine (adénomyose,...), la dysménorrhée ou l'utilisation d'un DIU au cuivre (par rapport à l'étonogestrel) sont déjà connus. Pour la coupe menstruelle, le mécanisme évoqué serait un effet « ventouse », qui mobili-

serait le DIU. Les études déjà disponibles n'avaient pas pris en compte les autres facteurs de risque et s'étaient surtout intéressées au risque d'expulsion. Cette nouvelle étude a porté sur 731 consultations de suivi de DIU dans 2 établissements français. Parmi les patientes suivies, 19% utilisaient une coupe menstruelle. La proportion de DIU déplacé était de 4.7% chez les patientes n'utilisant pas de coupe et 14% chez les utilisatrices. Ainsi, après ajustement, l'utilisation de coupe menstruelle était associée à un risque environ 3 fois plus élevé de déplacement d'un stérilet (effectif insuffisant pour comparer DIU au cuivre et

au lévonorgestrel). Par ailleurs, le taux d'expulsion était de 6% chez les utilisatrices d'une coupe et de 0.5% chez les non utilisatrices, ce qui vient confirmer les résultats d'autres études déjà en faveur de ce sur-risque. Le risque d'inefficacité par expulsion ou déplacement induit par l'utilisation d'une coupe menstruelle est donc une information importante à donner aux patientes au moment de la pose d'un DIU.

Claire J et al. *Contracept Reprod Med* 2025 PMID : 40329407 ; Bowman N et al. *Contracept Reprod Med*. 2023 PMID: 36670496 ; Schnyer A *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019 PMID: 31335218

EN BREF

• AP. Jonville-Béra

Profil de sécurité des fluoroquinolones

Le profil de sécurité des fluoroquinolones (FQ) est maintenant relativement bien connu. Si on le compare à celui des principaux autres antibiotiques utilisés en soins courants, les FQ sont associées à un risque plus élevé d'effet indésirable (EI), en particulier d'EI grave. Ainsi, dans une méta-analyse d'essais cliniques, l'incidence des arrêts de traitement pour EI était augmentée de 20% (OR 1,19 [1,00-1,42]) pour les FQ par rapport aux autres antibiotiques, avec en particulier un risque 40% plus élevé d'EI neurologique (OR 1,40 [1,12-1,75]). Il convient de noter que, contrairement à la plupart des autres antibiotiques, certains EI peuvent survenir après l'arrêt de la FQ, comme les tendinopathies et neuropathies, et d'autres peuvent progresser après cet arrêt (par exemple, la « FQ-associated disability » qui correspond à l'association de divers troubles en particulier neurologiques et psychiatriques).

Les EI graves couramment associés aux FQ comprennent les affections tendineuses, les effets indésirables neurologiques centraux ou périphériques, la toxicité cardiovasculaire (allongement de l'intervalle QT, dissection et rupture d'anévrisme), la toxicité rénale et hépatique, les troubles de la glycémie, la phototoxicité et les infections à *C. difficile*.

L'atteinte tendineuse (tendinite ou rupture tendineuse), surtout du tendon d'Achille, peut être uni ou bilatérale et survenir dès 48 h, le risque persistant jusqu'à 3 mois. Parmi les facteurs de risque figurent, outre un antécédent d'atteinte tendineuse et l'âge, la corticothérapie systémique. Le risque d'EI neuropsychiatriques (confusion, hallucination visuelles, convulsions, encéphalopathie,...) s'explique par une diminution de l'activité de l'acide γ -aminobutyrique et une activation des récepteurs de type acide NMDA. En dehors des EI non graves (irritabilité et insomnie), il s'agit essentiellement de convulsions favorisées par une posologie élevée (la lévofloxacine et l'ofloxacine sont contre indiquées chez le patient épileptique), et des hallucinations (visuelles, auditives ou tactiles), une agitation psychomotrice, voire un délire sont possibles. Les neuropathies périphériques, dont certaines sont irréversibles, sont favorisées par la durée de traitement et la dose cumulée, et certaines sont diagnostiquées avec retard (neuropathies à petites fibres). Il existe un risque accru d'arythmie et de mortalité cardiovasculaire expliqué par l'allongement dose-dépendant de l'intervalle QT, source de torsades de pointes. Cette toxicité cardiaque, importante pour la moxifloxacine, est possible avec les autres FQ particulièrement en cas de posologie élevée, en présence de facteurs de risques liés au terrain ou en cas de médicaments associés à risque. Plusieurs études concluent à une augmentation du risque de dissection aortique ou de rupture d'anévrisme par un facteur compris entre 1,5 et 2,5, justifiant des précautions chez les patients à risque aortique connu. Le risque d'atteinte valvulaire, pour lequel un mécanisme similaire

est évoqué, n'est pas confirmé à ce jour. Le risque de toxidermie grave est inférieur à celui d'autres antibiotiques (comme les sulfamides) et les réactions d'hypersensibilité immédiate (anaphylactique) sont rares. Toutes les FQ (en dehors peut-être de la délafloxacine récemment commercialisée) sont phototoxiques, mais le risque diffère en fonction de la structure. Les FQ majorent le risque d'insuffisance rénale aiguë (risque doublé dans une étude), en particulier en cas de traitement associé par inhibiteur du système rénine-angiotensine. La néphropathie tubulo-interstitielle aiguë immuno-allergique est le type d'atteinte le plus fréquent et l'insuffisance rénale aiguë sur néphropathie cristalline est spécifique à la ciprofloxacine et la norfloxacine. Les FQ augmentent le risque d'hypoglycémie, notamment chez les diabétiques. Les interactions pharmacocinétiques spécifiques concernent presque exclusivement la ciprofloxacine, qui inhibe le cytochrome P450 1A2 et les transporteurs tubulaires OAT1/3, et va donc augmenter les concentrations des médicaments qui en sont substrats. Les interactions pharmacodynamiques majeures concernent le risque d'allongement du QT, de convulsions et surtout de tendinopathies/rupture tendineuse (en cas d'association à un corticoïde). Le risque d'effet indésirable grave est accru par certains facteurs de risque que sont 1/l'âge (risque plus élevé de tendinopathie, rupture tendineuse et de troubles neuropsychiatriques, en particulier de convulsion, chez le sujet âgé) et 2/les comorbidités (risque majoré de tendinopathie, de convulsions et d'allongement du QT en cas de fonction rénale altérée, d'allongement du QT en cas d'hypokaliémie, d'hypomagnésémie, de bradycardie ou d'insuffisance cardiaque, de dissection aortique ou de rupture d'anévrisme en cas de facteur de risque), 3/ les caractéristiques du traitement par FQ (une forte dose favorise la survenue de convulsion, d'EI psychiatriques et d'allongement du QT et une longue durée favorise le risque de neuropathie et de tendinopathie) et 4/les médicaments associés (essentiellement la corticothérapie quelle que soit sa voie majeure fortement le risque de tendinopathie, les médicaments torsadogènes, hypokaliémiant ou bradycardisant majorent le risque d'allongement du QT).

Ainsi, le risque d'effets indésirables graves, plus élevé avec les FQ par rapport aux autres antibiotiques utilisés en soins courants, impose de les réserver aux quelques indications et circonstances pour lesquelles il n'existe pas d'autre alternative aussi efficace et mieux tolérée. Dans ces situations, le risque d'EI peut également être réduit en prenant en compte les facteurs de risque prédisposants. Enfin, lors de toute prescription il est indispensable d'informer systématiquement le patient des EI graves et/ou invalidants les plus fréquents et de leurs manifestations, afin de permettre une prise en charge rapide ce qui limite leurs conséquences.

Jonville-Béra AP, *Infect Dis Now*. 2025, PMID: 40228628 et Vuotto F, *Infect Dis Now*. 2025, PMID: 40216161



Informations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et de l'Agence Européenne du Médicament (EMA)

• F. Beau-Salinas • AP. Jonville-Béra

ANSM - Mars 2025

Contraception et méningiome : nouvelles recommandations pour le désogestrel

Une étude épidémiologique a montré une très faible augmentation du risque de méningiome associé à une contraception orale par **désogestrel** seul, notamment chez les femmes > 45 ans ou en cas d'utilisation prolongée > 5 ans. Le comité scientifique temporaire (CST) de l'ANSM a considéré comme hautement probable que cette très faible augmentation du risque de méningiome concerne également les pilules combinées à base de **désogestrel 150 µg/éthinyloestradiol** ainsi que l'**implant contraceptif Nexplanon®**, composé d'étonogestrel (métabolite actif du désogestrel).

L'ANSM recommande, en cas de contraception par **désogestrel** seul ou en association à l'éthinyloestradiol ou par **implant contraceptif Nexplanon® (*)** :

- D'informer les patientes > 45 ans ou traitées depuis > 5 ans de la très faible augmentation du risque de méningiome
- De vérifier les traitements antérieurs par progestatifs et leur durée d'utilisation avant toute prescription ou changement de contraception hormonale progestative
- Après 45 ans, de réévaluer la pertinence du maintien de cette contraception compte tenu du risque de méningiome et d'éviter de prescrire des associations œstroprogestatives en relais, au regard du risque thrombo-emboliques veineux ou artériel associé
- De prescrire une IRM :
 - À l'instauration du désogestrel (ou de l'implant) en cas d'exposition antérieure > 1 an à un ou plusieurs progestatifs à risque (**)
 - En cas de signes évocateurs de méningiome (maux de tête persistants, troubles visuels, faiblesse musculaire, troubles de l'équilibre, troubles du langage, pertes de mémoire, épilepsie nouvelle ou aggravée).
- D'arrêter le désogestrel (ou l'implant) en cas de découverte de méningiome et d'orienter systématiquement vers un neurochirurgien

En cas d'antécédent de méningiome ou de méningiome existant, un traitement progestatif ne doit pas être utilisé, sauf exception, à discuter de façon pluridisciplinaire.

(*) Contraceptifs concernés par ces recommandations :

- Pilule microprogestative à base de désogestrel 75 µg : Antigone®, Optimizette®, Elfasette®, Cerazette®, et les génériques des laboratoires Biogaran, Cristers et Sandoz
- Pilule œstroprogestative à base de désogestrel 150 µg/éthinyloestradiol : Desobel®, Mercilon®, Varnoline®, et les génériques des laboratoires Biogaran, EG Labo et Viatrix

- Implant contraceptif sous-cutané Nexplanon® 68 mg

(**) Progestatifs à risque de méningiome : chlormadinone (Lutéran® et génériques), cyprotérone (Androcur® et génériques), nomégestrol (Lutényl® et génériques), médrogestone (Colprone®) et médroxyprogestérone (Dépo-Provera®)

ANSM - Avril 2025

Méthotrexate par voie orale : rappel des recommandations pour éviter les erreurs de prise potentiellement fatales

Des surdosages en méthotrexate par voie orale, potentiellement fatals, continuent d'être signalés malgré les mesures de prévention déjà en place. Ils sont le plus souvent dus à des prises de médicaments plus nombreuses que celles prescrites, ou à des interactions médicamenteuses. L'ANSM rappelle que dans le traitement des maladies inflammatoires **le méthotrexate par**

voie orale doit être pris seulement une fois par semaine, le même jour chaque semaine. Elle ajoute :

- Pour les médecins et pharmaciens :
 - Inscrire impérativement sur l'ordonnance la voie du médicament, **le jour unique de prise hebdomadaire** du méthotrexate, la posologie et la fréquence **en toutes lettres**
 - Rappeler à chaque prescription/dispensation que le méthotrexate doit être pris une fois par semaine seulement et que les patients doivent noter le jour de prise sur la carte-patient présente dans la boîte
 - Sensibiliser les aidants et les patients sur ce point et sur le risque de surdosage et ses dangers en cas de non-respect de cette prise unique hebdomadaire
 - S'assurer que le patient a bien compris le schéma de prise et attirer son attention si la prise hebdomadaire est fracturée sur la journée en la répartissant en deux prises le même jour (matin et soir)• Pour les infirmiers :
 - Vérifier le jour de prise hebdomadaire du médicament
 - Vérifier les doses à répartir (si les doses doivent être fractionnées en plusieurs prises sur la journée) ainsi que les horaires de prise
 - Tracer toute administration dans les transmissions et s'assurer que le patient a pris son traitement à l'horaire indiqué sur la prescription.

Opzelura® (ruxolitinib) crème : risque de présence de particules

La crème Opzelura 15 mg/g est indiquée pour le traitement du vitiligo non segmentaire avec atteinte faciale chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans. Depuis la mise sur le marché, de rares cas de réclamations en lien avec la présence de particules semblables à des cristaux ont été rapportés, avec dans de très rares cas des douleurs, éraflures, paresthésies ou érythème au site d'application.

Le laboratoire Incyte, en accord avec l'ANSM et l'EMA, informe que :

- Des réclamations relatives à la présence de petites particules visibles semblables à des cristaux dans la crème Opzelura ont été rapportées. Les particules se formeraient à partir du principe actif (ruxolitinib)
- Si ces cristaux peuvent entraîner une gêne pour les patients lors de l'application de la crème, ils ne présentent pas de risque significatif pour les patients et ne devraient pas affecter l'efficacité du produit
- Les patients doivent être informés de la présence potentielle de petites particules visibles semblables à des cristaux
- Si un patient observe des cristaux, il doit interrompre le traitement avec le tube concerné, le retourner à la pharmacie qui l'a délivré et demander un tube de remplacement dès que possible

Un pharmacien qui reçoit un tube de Opzelura contenant des particules visibles semblables à des cristaux doit contacter la firme qui remplacera le produit.

ANSM - Mai 2025

Risperidone 1 mg/ml solution buvable (Risperdal® et génériques) : risque d'erreur pouvant entraîner un surdosage grave chez les enfants et adolescents.

La rispéridone solution buvable d'1 mg/ml est indiquée dans le traitement de courte durée de l'agressivité chez certains enfants ≥ 5 ans et adolescents ainsi que dans diverses indications chez

les adultes.

Les laboratoires, en accord avec l'EMA et l'ANSM informent que **des cas de surdosage souvent graves** ont été signalés chez des enfants et adolescents, le plus souvent liés à des **erreurs d'interprétation du volume de rispéridone à prélever**, entraînant un surdosage jusqu'à 10 fois la dose prescrite.

Différentes seringues doseuses/pipette graduées existent selon les spécialités de rispéridone solution buvable et les erreurs concernaient principalement des prescriptions de faibles volumes (0,25 à 1,5 ml) administrés avec des seringues doseuses ou des pipettes graduées adaptées pour des volumes plus importants.

Les recommandations à transmettre aux parents, patients et/ou personnel soignant pour réduire les risques de surdosage sont :

- **Bien lire la notice** avant l'utilisation du médicament
- **Utiliser uniquement la seringue doseuse ou la pipette graduée fournie avec le médicament**
- Expliquer comment **lire correctement la graduation du dosage**, en particulier pour les petits volumes (en mettant en évidence sur la seringue la graduation à utiliser pour prélever le bon dosage)
- **Consulter d'urgence** un médecin **en cas de surdosage, ou de symptômes de surdosage** (sommolence, sédation, tachycardie, hypotension, convulsions).

D'ici au 7 juillet 2025, les notices des différentes spécialités de solution buvable de rispéridone 1 mg/ml seront modifiées avec des illustrations claires et toutes les seringues doseuses et les pipettes graduées seront désormais graduées tous les 0,25 ml.

Pour rappel, la rispéridone n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de cinq ans.

Veoz® (fézolinétant) : Risque hépatique

Veoza® (fézolinétant) est indiqué dans le traitement des symptômes vasomoteurs modérés à sévères associés à la ménopause. Il vient d'être commercialisé en France le 08 avril 2025. Depuis la mise sur le marché dans d'autres pays, des cas graves d'atteinte hépatique sont rapportés et des augmentations des transaminases ont été observées dans les essais cliniques. Ceci conduit à renforcer le suivi hépatique déjà obligatoire.

Le laboratoire Astellas Pharma, en accord avec l'EMA et l'ANSM, informe :

- Des **atteintes hépatiques graves** sont rapportées **avec Veoz®**
- **Un bilan hépatique doit être effectué avant** l'instauration du traitement.
- **Le traitement ne doit pas être initié en cas d'ALAT ou ASAT ≥ 2 N ou de bilirubine totale ≥ 2 N.**
- Une surveillance du bilan hépatique est nécessaire chaque mois durant les trois premiers mois puis en cas de symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique.
- **Le traitement doit être arrêté :**
 - o **Si transaminases ≥ 3 N et bilirubine totale > 2 N ou symptômes d'atteinte hépatique**
 - o **Si transaminases > 5 N**

La surveillance du bilan hépatique doit ensuite être poursuivie jusqu'à normalisation

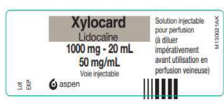
Il est nécessaire d'informer la patiente des signes et symptômes d'atteinte hépatique (asthénie, prurit, ictère, urines foncées, selles claires, nausées, vomissements, diminution de l'appétit et/ou douleurs abdominales) et qu'elle consulte immédiatement un médecin en cas d'apparition de ces symptômes.

ANSM - Juin 2025

Risque d'erreur médicamenteuse entre Xylocard® 20 mg/ml IV et Xylocard® 50 mg/ml pour perfusion conduisant à un surdosage

Plusieurs cas d'erreurs médicamenteuses liées à la confusion entre les concentrations et les quantités de principe actif des spécialités **Xylocard 20 mg/ml** et **Xylocard 50 mg/ml** ont été rapportés. Ces erreurs ont conduit à des surdosages entraînant parfois le décès du patient. En accord avec l'ANSM, le laboratoire Aspen France rappelle :

- La présentation de **Xylocard 20 mg/ml en ampoule de 5 ml**, contenant **100 mg** de lidocaïne par ampoule, est la seule présentation adaptée pour une utilisation en **IV directe**.
Seule cette présentation peut être stockée dans un chariot d'urgence.
- La présentation **Xylocard 50 mg/ml en flacon de 20 ml**, contenant **1000 mg** de lidocaïne par flacon, **NE DOIT ETRE utilisée**, après dilution, qu'en **pousse-seringue électrique**.

	XYLOCARD 20 mg/ml INTRAVEINEUX solution injectable	XYLOCARD 50 mg/ml solution injectable pour perfusion
Etiquette		
Présentation	Ampoule de 5 ml Peut être présente sur un chariot d'urgence 	Flacon de 20 ml NE DOIT JAMAIS être sur un chariot d'urgence 
Quantité totale de lidocaïne par unité	100 mg par ampoule	1 000 mg par flacon
Mode d'administration	IV directe Utilisation en urgence	Pousse-seringue électrique Solution à diluer (solution isotonique) En relais du traitement d'urgence
Indications thérapeutiques	• Traitement et prévention des récidives des troubles du rythme ventriculaire menaçant le pronostic vital, notamment à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. • Analgésie périopératoire en chirurgie abdominale par voie laparoscopique ou ouverte (telle que chirurgie colorectale, prostatectomie, cholécystectomie).	Traitement et prévention des récidives des troubles du rythme ventriculaire menaçant le pronostic vital, notamment à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (HAS)

• AP. Jonville-Béra

La Commission de Transparence de la HAS se prononce sur le Service Médical Rendu (SMR) d'un médicament et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR (fonction du produit et de la gravité de la maladie) détermine le taux de remboursement : 65%, 30%, 15% ou 0% si le SMR est jugé respectivement important, modéré, faible ou insuffisant. L'ASMR correspondant au progrès thérapeutique apporté par rapport aux traitements existants : I (majeur) à V (absence de progrès), va servir de base de négociation du prix et constitue une information utile au prescripteur. Les avis mis en ligne entre le 03/03/2025 et le 30/06/2025 sont les suivants (liste non exhaustive, ne comprenant pas les génériques, certains compléments de gamme et les réévaluations n'ayant pas entraîné de modification du SMR ou ASMR).

ASMR	Spécialité (DCI)	Indication évaluée	Risques éventuels identifiés
I (majeure)	-	-	-
II (importante)	-	-	-
III (modérée)	WINREVAIR (sotatercept)	Traitement de l'HTAP, en association à d'autres traitements de l'HTAP, chez les adultes en classe fonctionnelle II à III de l'OMS, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort	Risque élevé (20%) d'événements liés au traitement, notamment de sensations vertigineuses, épistaxis et télangiectasies et 3% d'événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement
IV (mineure)	-	-	-
V (absence)	NILEMDO (acide bempédoïque)	Adultes à haut ou très haut risque cardiovasculaire, avec intolérance avérée ou contre-indication aux statines, pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-c lorsque celui-ci n'est pas à l'objectif malgré un traitement hypolipémiant optimisé	Parmi les EI d'intérêt figurent les augmentations de transaminases et de créatinine. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été l'hyperuricémie (3,8 %), les douleurs aux extrémités (3,1 %), l'anémie (2,5 %) et la goutte (1,4 %). Les arrêts de traitement pour EI étaient les spasmes musculaires (0,7 % versus 0,3 %), diarrhées (0,5 % versus < 0,1 %) et douleurs aux extrémités (0,4 % versus 0). Risque de myopathie en cas d'association à une statine, dont les concentrations plasmatiques sont augmentées par l'acide bempédoïque
	VITRAKVI (larotrectinib)	Adultes atteints d'un sarcome des tissus mous, cancer des glandes salivaires, cancer de la thyroïde non médullaire, présentant une fusion du gène NTRK, localement avancé ou métastatique, avec aucune option thérapeutique satisfaisante	
	KRAZATI (adagrasib)	Adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé avec mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins un traitement systémique antérieur	EI grave chez 50% (vs 35,7% docétaxel), dont pneumonie (3,7% vs. 5%). Risque de réaction cutanée sévère incluant syndrome de Stevens-Johnson, Lyell, et DRESS
	QUININE RENAUDIN (quinine)	Traitement du paludisme : accès pernicieux, accès palustre en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines avec impossibilité d'utiliser la voie orale. »	

Produits pour lesquels il n'y a pas d'ASMR en raison d'un Service Médical Rendu (SMR) insuffisant

SMR	Spécialité (DCI)	Indication évaluée	Risques éventuels identifiés
Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale	-	-	-



Le Centre Régional de pharmacovigilance Centre Val de Loire appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
<https://www.rfcrpv.fr>